

IMSD – Technischer Bericht
Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation
der Universität Mainz

Abschlußbericht der EMF II-Studie



Epidemiologische Studie zur Assoziation von
Leukämieerkrankungen bei Kindern und
häuslicher Magnetfeldexposition

Joachim Schüz und Jörg Michaelis

Mit Unterstützung des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit

Mainz, Dezember 2000

Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation
Leiter: Univ.-Prof. Dr.med. Jörg Michaelis
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Niederfrequenz-Exposition und Leukämie – Systematische Bestandsaufnahme über die Höhe der Exposition durch niederfrequente Magnetfelder über die Höhe der Exposition durch niederfrequente Magnetfelder und die Anzahl der betroffenen Personen im täglichen Bereich; medizin-statistische Auswertung des Auftretens von Leukämieerkrankungen

Kennzeichen: StSch 4148

Abschlußdatum: Dezember 2000

Autoren: Dr. Joachim Schüz
Prof. Dr. Jörg Michaelis

Anmerkung:

Dieser Bericht ist vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (IMSD) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz im Auftrag des Bundesministers für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit im Rahmen des Vorhabens StSch 4148 erstellt worden. Die Verantwortung für den Inhalt liegt jedoch allein bei den Autoren. Der Eigentümer behält sich alle Rechte vor. Insbesondere darf dieser Bericht nur mit Zustimmung des Auftraggebers zitiert, ganz oder teilweise vervielfältigt bzw. Dritten zugänglich gemacht werden.

Dieser Bericht gibt die Meinung und Auffassung des Auftragnehmers wieder und muß nicht mit der Meinung der/des auftraggebenden Bundesministerin/Bundesministers für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit übereinstimmen.

Inhaltsverzeichnis

0. KAPITELÜBERSICHT	7
1. EINLEITUNG	10
1.1 FRAGESTELLUNG	10
1.2 DERZEITIGER STAND DER EPIDEMIOLOGISCHEN FORSCHUNG	11
2. MATERIAL UND METHODEN	16
2.1 HYPOTHESEN	16
2.2 STUDIENDESIGN	18
2.3 MEßMETHODIK	21
2.4 AUSWERTUNGSSTRATEGIE.....	23
3. ERGEBNISSE	25
3.1 TEILNAHMERATEN	25
3.2 MAGNETFELDVERTEILUNGEN	28
3.3 UNTERSUCHUNG VON FAKTOREN AUF IHRE ASSOZIATION MIT HÄUSLICHEN MAGNETFELDEXPOSITIONEN („PRÄDIKTORENANALYSEN“)	29
3.4 FELDQUELLEN	31
3.5 DEMOGRAPHISCHE ANALYSEN	33
3.6 KONFIRMATORISCHE ANALYSEN	35
3.7 SUBGRUPPENANALYSEN	37
3.8 EXPLORATIVE ANALYSEN.....	42
3.9 EINBEZIEHUNG DER MAGNETFELDMESSUNGEN BEI 16 2/3 HZ	47
3.10 GEPOOLTE AUSWERTUNGEN.....	49
4. DISKUSSION	51
4.1 STÄRKEN UND GRENZEN DER STUDIE	51
4.2 KONSISTENZ MIT ANDEREN STUDIEN	54
4.3 INTERPRETATION DER ERGEBNISSE UND BEWERTUNG.....	56
5. ZUSAMMENFASSUNG	63
6. LITERATUR	64

Danksagung

Wir möchten uns bei allen Kolleginnen und Kollegen des Forschungsverbundes Elektromagnetische Verträglichkeit biologischer Systeme für die ausgezeichnete Zusammenarbeit bedanken. Unser besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr.Dr.h.c. Karl Brinkmann, durch dessen unermüdlichen Einsatz die Studie erst ermöglicht wurde, dem leitenden Ingenieur Herrn Dipl.-Ing. Jan Peter Grigat für die hervorragende Organisation der Meßphase und Herrn Dipl.-Ing.(FH) Bernd Störmer für die vielen Recherchen zu unseren Rückfragen.

Wir möchten uns bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation bedanken, die uns in ihrer Tätigkeit auch bei der Durchführung der EMF II-Studie tatkräftig unterstützten. Hierbei ist Frau Iлона Kerenyi hervorzuheben, die die Datenhaltung in Mainz und den Datenaustausch mit dem Forschungsverbund organisierte. Für die Recherchen nach ergänzenden Informationen zu den Studienteilnehmern und für die telefonischen Nachmieterrecherchen möchten wir uns bei Frau Monika Decher-Neff, Frau Christa Behlendorf, Frau Hildegard Kaatsch und Frau Katja Schüz bedanken. Unser Dank gilt auch denen, die maßgeblich an der Durchführung der Fallkontroll-Studien des Kinderkrebsregisters beteiligt waren, wovon die EMF II-Studie sehr profitierte. Dies waren Herr Dr. Peter Kaatsch, Herr Dr. Uwe Kaletsch und Herr Dr. Rolf Meinert. Unser Dank geht auch an Herrn Dr. Gerd Rippin, der die Auswertungsprogramme kontrollierte. Zuletzt möchten wir auch Herrn Alexander Weissgerber für das Korrekturlesen danken.

Wir danken ferner dem Bundesministerium für Umwelt, Reaktorsicherheit und Naturschutz für die Finanzierung der EMF II-Studie und dem Bundesamt für Strahlenschutz für die Betreuung während der Durchführung. Hier möchten wir besonders Frau Dr. Jutta Brix für die Anregungen während der Studie danken.

Unser besonderer Dank gilt allen Familien, die an der EMF II-Studie teilgenommen haben. Ohne die Bereitschaft jeder einzelnen Familie wäre diese epidemiologische Studie nicht möglich gewesen.

Lesehinweise

Der Abschlußbericht beginnt mit einer Kapitelübersicht, in der die wichtigsten Aussagen und Erkenntnisse der einzelnen Kapitel komprimiert zusammengestellt sind. Mit Hilfe dieser Übersicht wird kann der Leser ganz gezielt Kapitel auswählen, die für sie oder ihn von besonderem Interesse sind. Aus diesem Grund wurden die einzelnen Kapitel derart aufgebaut, daß sie auch ohne das Lesen der anderen Teile des Berichtes nachvollziehbar sind, bzw. es werden Hinweise auf Abschnitte des Berichtes gegeben, aus denen noch zusätzliche Erläuterungen entnommen werden können.

Damit diese Art des Lesens des Berichtes überhaupt ermöglicht wird, müssen in manchen Fällen Ergebnisse oder Ausführungen wiederholt werden. Wir möchten diejenigen Leser bitten, die den Bericht am Stück lesen, sich durch den modularen Aufbau nicht irritieren zu lassen.

0. Kapitelübersicht

Die folgende Aufstellung faßt die wichtigsten Aussagen und Erkenntnisse der einzelnen Kapitel des Abschlußberichtes der EMF II-Studie zusammen.

1 Einleitung

- 1.1 Ziel der EMF II-Studie ist es, zu überprüfen, ob Leukämien im Kindesalter mit dem Auftreten von häuslichen niederfrequenten magnetischen Feldern assoziiert sind. Die Studie wird in einer Kooperation des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz mit dem Forschungsverbund Elektromagnetische Verträglichkeit biologischer Systeme an der Technischen Universität Braunschweig durchgeführt.
- 1.2 Eine Zusammenfassung der internationalen epidemiologischen Studien zu Leukämien im Kindesalter und der Exposition mit elektromagnetischen Feldern zeigt eine statistisch auffällige Assoziation bei Magnetfeldern oberhalb 0,3/0,4 μ T, aber nicht darunter. Bei durchschnittlichen Magnetfeldern $\geq 0,4\mu$ T wird ein 2-fach erhöhtes Leukämierisiko beobachtet. Eine Erklärung für diese statistische Assoziation ist bisher nicht bekannt.

2 Material und Methoden

- 2.1 Die zu prüfenden Hypothesen der EMF II-Studie wurden vor dem Studienbeginn festgelegt. Zentrale Frage ist, ob Kinder, die mit einem häuslichen 50 Hz-Magnetfeld von durchschnittlich über 0,2 μ T exponiert wurden, ein höheres Risiko haben, an einer Leukämie zu erkranken, und ob diese Assoziation stärker ist, wenn eine *nächtliche* Exposition über 0,2 μ T betrachtet wird. Für die Studie standen Adressen von fast 3.000 Fällen und Kontrollen zur Verfügung.
- 2.2 Die EMF II-Studie ist Bestandteil einer umfassenden bevölkerungsbezogenen Fallkontroll-Studie zu Krebserkrankungen im Kindesalter und einer Reihe potentieller Risikofaktoren, die zwischen 1993 und 1997 vom Deutschen Kinderkrebsregister durchgeführt wurde.
- 2.3 Die Expositionserhebung erfolgte mit Magnetfeldmessungen über 24 Stunden im Kinderzimmer der vor Diagnosestellung am längsten bewohnten Wohnung.
- 2.4 Die Risikoanalysen wurden mit logistischen Regressionsmodellen durchgeführt.

3 *Ergebnisse*

- 3.1 Von allen angesprochenen Familien waren etwa zwei Drittel bereit, eine Magnetfeldmessung in der Wohnung durchführen zu lassen. Die Teilnahmebereitschaft hing sehr davon ab, ob in der zu messenden Wohnung noch die Familie des Studienteilnehmers wohnte oder ob ein neuer Besitzer oder Mieter die Wohnung übernommen hatte. Unter den Letztgenannten war die Teilnahmebereitschaft gering. Letztendlich standen für die Risikoberechnungen Meßwerte für 514 Fälle und 1.301 Kontrollen zur Verfügung.
- 3.2 Durchschnittliche Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$ sind in Deutschland selten. Nur in 1,4% der für die Allgemeinbevölkerung repräsentativen Wohnungen wurden Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$ gemessen. In etwa 77% aller Wohnungen war der Meßwert kleiner als $0,05\mu\text{T}$. Magnetfelder während der Nacht waren im Durchschnitt noch niedriger.
- 3.3 Durchschnittliche Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$ wurden am häufigsten in Mehrfamilienhäusern mit mehr als 10 Wohnparteien gemessen. Sie wurden ebenfalls etwas häufiger in Wohnungen an vielbefahrenen Straßen und in Wohnungen von Familien mit niedrigerem Einkommen nachgewiesen. Der Unterschied zwischen Stadt und Land war gering. Insgesamt kristallisierte sich aber keine spezielle Wohnsituation heraus, in der besonders mit Magnetfeldern $\geq 0,2\mu\text{T}$ gerechnet werden muß.
- 3.4 Hochspannungsleitungen waren für weniger als ein Drittel aller Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$ verantwortlich. Nur in 8 von 25 Wohnungen, die in unmittelbarer Nähe einer Hochspannungsleitung lagen ($\leq 50\text{m}$), wurde ein Magnetfeld $\geq 0,2\mu\text{T}$ gemessen. In keiner Wohnung, in der eine Hochspannungsleitung mehr als 50m am Haus vorbeiführte, wurde ein von dieser Freileitung ausgehendes Magnetfeld $\geq 0,2\mu\text{T}$ gemessen. Mittelspannungsfreileitungen, Transformatoren oder Umspannwerke verursachten in keiner Wohnung Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$. Feldquellen für Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$ waren hingegen Hausanschlüsse für 380V-Versorgungsleitungen (Dachständer oder Erdkabel) oder Feldquellen innerhalb des Hauses wie Steigleitungen oder veraltete Elektroinstallationen.
- 3.5 Der Sozialstatus der Kontrollgruppe war im Schnitt etwas höher als in der Fallgruppe. Auch bei der EMF II-Studie bestand die Tendenz, daß Familien mit höherem Sozialstatus eher an einer Messung interessiert waren. Die Zeitdifferenz zwischen dem Datum der Messung und der Zeitperiode, in der die Exposition stattfand, lag zwischen 3 und 12 Jahren, für die Hälfte aller Teilnehmer aber unter 5 Jahren.
- 3.6 Durchschnittliche Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$ waren nur schwach mit dem Auftreten von Leukämien bei Kindern assoziiert. Für die nächtliche Exposition $\geq 0,2\mu\text{T}$ ergab sich allerdings eine statistisch signifikante Assoziation. Diese basierte auf jeweils 12 Fällen (2,3%) und 12 Kontrollen (0,9%). Die Assoziationen bei Magnetfeldern $\geq 0,4\mu\text{T}$ waren deutlich stärker als für Magnetfelder zwischen $0,1$ und $0,4\mu\text{T}$.
- 3.7 Die Assoziation mit Magnetfeldern $\geq 0,2\mu\text{T}$ war für Kinder unter 5 Jahren stärker als für ältere Kinder. Keine Unterschiede zeigten sich bei separater Betrachtung von Jungen und Mädchen. Zwei der neun Kinder der Fallgruppe mit durchschnittlichen Magnetfeldern $\geq 0,2\mu\text{T}$ hatten ein Down-Syndrom. Auch bei einer Nichtberücksichtigung dieser Kinder in den Analysen blieb die statistisch signifikante Assoziation mit einer nächtlichen Exposition erhalten.
- 3.8 Eine Berücksichtigung des Familiennettoeinkommens, des Haustyps, der Umzugshäufigkeit der Familie und der Jahreszeit der Messung als potentielle Störfaktoren hatte keinen Einfluß auf die Ergebnisse. Auch der Einfluß der Verkehrsdichte, ebenfalls als potentielle Störgröße in der Diskussion, war vernachlässigbar.
- 3.9 Durchschnittliche Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$ bei der Frequenz der Bundesbahn (16 2/3 Hz) waren sehr selten. Eine gleichzeitige Berücksichtigung von Magnetfeldern bei 50 Hz und bei 16 2/3 Hz hatte wenig Einfluß auf die allein für die 50 Hz-Magnetfelder ermittelten Ergebnisse.

- 3.10 Bei der Zusammenfassung der EMF II-Studie mit unseren vorangegangenen deutschen Studien zeigen sich statistisch signifikante Assoziationen zwischen Leukämien bei Kindern und durchschnittlichen Magnetfeldexpositionen $\geq 0,4\mu\text{T}$ sowie nächtlichen Magnetfeldern $\geq 0,2\mu\text{T}$. Für den Nachtwert zeigt sich ein auffälliger Trend einer Zunahme des Risikos bei steigender Exposition. Bei dieser Auswertung ist zu beachten, daß die hypothesengenerierenden Studien mit der diese Hypothesen zu prüfenden Studie zusammengefaßt wurden.

4 *Diskussion*

- 4.1 Stärken der Studie sind vor allem die Größe der Studienpopulation und die aufwendige Meßmethodik, die eine Identifikation der Magnetfeldquellen erlaubt. Die kritischste Schwachstelle der Studie ist der lange Zeitraum zwischen dem Datum der Messung und der für die Exposition relevanten Zeitperiode. Dieser Nachteil wurde aber bereits bei der Planung der Studie in Kauf genommen. Weitere Schwachstellen sind die durchschnittlichen Teilnehmeraten und die statistische Unsicherheit in den Risikoanalysen, weil Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$ sehr selten waren.
- 4.2 Die Ergebnisse der EMF II-Studie stehen im Einklang mit der internationalen Literatur und bestätigen die aus Meta-Analysen gewonnenen statistischen Assoziationen. Danach zeigt sich eine Assoziation zwischen Kinderleukämie und Magnetfeldern bei Feldstärken ab $0,3/0,4\mu\text{T}$, aber nicht darunter. Die Hypothese einer stärkeren Assoziation mit nächtlichen Expositionen sollte von anderen Studien aufgegriffen werden.
- 4.3 Unsere Studie ergab keinen Hinweis, daß durchschnittliche Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$ mit dem Auftreten von Leukämien im Kindesalter assoziiert sind. Wir beobachteten ein höheres Leukämierisiko bei Magnetfeldstärken $\geq 0,4\mu\text{T}$, das aufgrund der kleinen Fallzahl allerdings kaum Aussagekraft hatte. Es ist allerdings insofern bedeutsam, daß es im Einklang mit der internationalen Literatur steht, die ein erhöhtes Leukämierisiko ab $0,3/0,4\mu\text{T}$ vermuten läßt, aber nicht darunter. Für Kinder, die während der Nacht einem höheren Magnetfeld $\geq 0,2\mu\text{T}$ ausgesetzt waren, beobachteten wir einen Risikoschätzer von etwa 3, der statistisch signifikant auffällig war. Dieses Ergebnis ist insofern bedeutsam, als daß es sich mit Beobachtungen unserer Studien in Niedersachsen und Berlin deckt.

Aufgrund der Beobachtungen für die nächtliche Magnetfeldexposition kann unsere Studie als Hinweis auf eine statistische Assoziation zwischen magnetischen Feldern und Leukämien im Kindesalter gewertet werden. Eine biologische Erklärung für diese Beobachtung ist nicht bekannt. Sollte die beobachtete Beziehung kausal sein, wären jedoch nur etwa 1% aller Leukämien bei Kindern in Deutschland der Exposition durch elektromagnetische Felder zuzuschreiben. Für die große Mehrheit aller Leukämien ist bisher keine Ursache bekannt.

1. Einleitung

1.1 Fragestellung

Gesundheitsschädigende Effekte durch nicht-ionisierende elektromagnetische Felder (EMF) werden seit Jahrzehnten unter wissenschaftlichen Experten sowie in der Öffentlichkeit sehr kontrovers diskutiert. Das Gebiet und die zugehörige Literatur sind sehr umfangreich. Einerseits werden als gesundheitsschädigende Wirkungen eine Reihe sehr unterschiedlicher Erkrankungen und Symptome in Betracht gezogen. Andererseits sind elektromagnetische Felder des gesamten Frequenzspektrums in den verschiedensten Lebensbereichen vorhanden.

Schwache magnetische Felder im Niederfrequenzbereich (vor allem im Bereich der Stromversorgung; Europa: 50 Hz, Amerika: 60 Hz) werden seit mehr als 20 Jahren mit dem Krebsgeschehen in Verbindung gebracht. Auslöser war eine 1979 publizierte, in Denver durchgeführte Fallkontroll-Studie (Wertheimer und Leeper, 1979), bei der in der Nähe von Hochspannungsleitungen lebende Kinder ein fast dreifach erhöhtes Risiko hatten, an einer Leukämie zu versterben. Seitdem wurden zahlreiche Studien zu diesem umstrittenen Thema weltweit durchgeführt, wobei sich die Studien in Design, Expositionserfassung, Auswertungsstrategie und auch in den Ergebnissen sehr heterogen präsentieren. Die wissenschaftliche Kontroverse beruht allerdings vorwiegend darauf, daß die in der Epidemiologie als „Belastung“ gewerteten Magnetfeldstärken (meist Magnetfelder über $0,2\mu\text{T}$) ein Vielfaches unterhalb des von der International Commission on Non-Ionising Radiation Protection (ICNIRP) empfohlenen Grenzwertes von $100\mu\text{T}$ liegen (ICNIRP, 1998) (in Deutschland wurden die ICNIRP-Grenzwerte in die 26. Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes (Verordnung über elektromagnetische Felder – 26. BImSchV) übernommen). Dieser Wert ist als Vorsorgewert wiederum mehrfach niedriger als diejenigen Magnetfeldstärken, für die biologische Effekte wie Flimmern vor den Augen oder Nervenreizungen sowie thermische Effekte nachgewiesen werden konnten. Folglich ist kein Mechanismus bekannt, der eine Kanzerogenität dieser sehr schwachen magnetischen Felder erklären könnte.

In Deutschland wurde 1993 mit der ersten Studie zu häuslichen Magnetfeldexpositionen und Krebserkrankungen im Kindesalter begonnen (Michaelis et al., 1997). Grundlage war das Deutsche Kinderkrebsregister am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz, das seit 1980 systematisch alle bösartigen Neubildungen inklusive gutartiger Hirntumoren bei Kindern flächendeckend für Deutschland erfaßt, seit 1993 auch für die fünf neuen Bundesländer. Als technischer Partner in der Studie wurde der Forschungsverbund Elektromagnetische Verträglichkeit biologischer Systeme an der Technischen Universität Braunschweig gewonnen, der in Meßstudien im Raum Braunschweig ein Meßprotokoll entwickelte, das sich für eine qualitativ hochwertige Expositionserfassung in einer epidemiologischen Studie eignete (Stamm, 1993). Nach diesem Protokoll wurden in den Wohnungen aller Studienteilnehmer Magnetfeldmessungen über 24 Stunden in Kinder- und Wohnzimmer und kurzzeitige Messungen in allen Räumen der Wohnung und im Umkreis des Hauses vorgenommen. Noch während der Meßphase dieser ersten Studie wurde eine weitere Studie begonnen, mit der das Studiengebiet zusätzlich zum eher ländlich strukturierten Niedersachsen auf eine Großstadt ausgedehnt wurde. Diese zweite Studie wurde in Berlin durchgeführt (West- und Ostteil der Stadt) und war ein Jahr nach der ersten Studie beendet (Michaelis et al., 1998).

Die beiden abgeschlossenen Studien in Niedersachsen und Berlin umfaßten fast 600 Messungen. Da Magnetfelder oberhalb $0,2\mu\text{T}$ in insgesamt nur 17 Wohnungen gemessen wurden, waren die Ergebnisse dieser Studien mit einer großen statistischen Unsicherheit verbunden. Dennoch war es bedeutsam, daß in den Studien eine stärkere Assoziation zwischen Leukämien im Kindesalter und einer Magnetfeldexposition während der Nacht beobachtet wurde (Michaelis et al., 1998). Deshalb wurde beschlossen, die Untersuchung auf eine bundesweite Fallkontroll-Studie des Deutschen Kinderkrebsregisters auszudehnen. Für die Ausdehnung der Studie waren fast 3.000 Adressen verfügbar. Mit den Messungen konnte Ende 1997 begonnen werden.

Dieser Bericht ist der Abschlußbericht der bundesweiten Studie, die im folgenden in Anlehnung an ihre Bezeichnung im Projektantrag „EMF II-Studie“ genannt wird.

1.2 Derzeitiger Stand der epidemiologischen Forschung

Historie

In der hypothesengenerierenden Studie von Wertheimer und Leeper (1979) wurde ein fast dreifach erhöhtes Sterberisiko an Leukämie im Kindesalter beobachtet. Grundlage der Fallkontroll-Studie waren die Leichenschauscheinchen aller zwischen 1950 und 1973 im Alter von unter 19 Jahren verstorbenen Kinder und Jugendlichen im Raum Denver, USA. Als Expositionsmaß wurde ein sogenannter Wire Code entwickelt, der hausnahe Freileitungen aufgrund ihrer Versorgungscharakteristika in eine „high-current configuration“ und „low-current configuration“ unterteilte. Nach diesem Expositionsmaß waren fast 40% der 136 Leukämiefälle exponiert, aber nur etwas mehr als 20% der ebenso vielen, zufällig ausgewählten Kontrollkinder. Aus heutiger Sicht hat diese explorative Studie vor allem drei Nachteile. Erstens wurde die Klassifizierung der Exposition nicht verblindet vorgenommen, d.h. bei der Codierung war bekannt, ob man ein Haus eines kranken oder eines gesunden Kindes klassifizierte. Zweitens bestand generell die Tendenz der Überschätzung der Exposition, da ein Anteil von mehr als 30% Exponierten in keiner weiteren Studie erreicht wurde. Drittens birgt die Verwendung von Leichenschauscheinchen einige Nachteile, nicht nur was die Qualität der Diagnose angeht. So sind auch die Überlebenszeiten krebskranker Kinder aus Familien mit höherem Sozialstatus länger, was den Anteil krebskranker Kinder mit niedrigem Sozialstatus in der Studienpopulation erhöht. Aufgrund der Korrelation der hohen Wire Code-Kategorie mit einem niedrigeren Sozialstatus kann es zu einer Überschätzung des Risikos gekommen sein.

Ein kurz darauf durchgeführter Reproduktionsversuch auf Rhode Island, USA (Fulton et al., 1980), spielt in der heutigen Bewertung keine Rolle mehr. So war nicht nur die unmodifizierte Übertragung des Wire Codes auf die andere Studienregion umstritten, darüber hinaus wurde die Studie methodisch nicht korrekt ausgewertet. Fulton et al. berichteten auf der Basis von 198 Adressen von Fällen und 225 Adressen von Kontrollen einen Risikoschätzer nahe des Nulleffektes. Auch die erste Fallkontroll-Studie in Schweden, die 1986 von Tomenius veröffentlicht wurde (Tomenius, 1986), weist nach dem heutigen Wissensstand einige Mängel auf. Die Exposition wurde über Messungen außerhalb der Häuser der Studienteilnehmer erhoben. Außenmessungen sind jedoch ein ungeeignetes Maß für eine Magnetfeldexposition innerhalb der Wohnung. Für die Diagnosegruppe Leukämie ergab sich aus dieser Studie kein Hinweis auf eine Assoziation.

Die zweite Studie im Raum Denver, USA, basierte auf inzidenten Leukämiefällen unter den 0-14-jährigen Kindern (Savitz et al., 1988). In dieser Studie wurde eine Expositionseinteilung auf der Basis des nun vierstufigen Wire Codes und auf der Basis der Ergebnisse von Kurzzeitmessungen innerhalb der Wohnungen vorgenommen. Hauptkritikpunkte an der Studie waren die sehr niedrigen Teilnahmeraten an den Messungen (nur 35% der 103 Leukämiefälle) und das Verfahren der Kontrollselektion über das „Random Digit Dialing“ (Zufallsauswahl über Telefonverzeichnisse). Das Odds Ratio für Leukämien war erhöht, für die höchste Wire Code-Kategorie allerdings mehr als für die höchsten gemessenen Magnetfelder. Viele Wissenschaftler verwarfen aufgrund dieses Ergebnisses die Hypothese einer kausalen Beziehung zwischen EMF und Leukämie, da die Assoziation zwischen der Messung des vermeintlichen Risikofaktors stärker hätte sein müssen als zwischen der Surrogatmessung (Wire Code) des Risikofaktors und der Erkrankung (NRC, 1996). Erst aus jüngeren Studien wurde ersichtlich, daß die Assoziation zwischen Leukämien bei Kindern und einer Magnetfeldmessung stärker war als die mit dem Wire Code (Greenland et al., 2000). Besonders die Ergebnisse der Magnetfeldmessungen von Savitz et al. erhielten international viel Aufmerksamkeit, obwohl Messungen letztendlich nur für 36 Leukämiefälle und 207 Kontrollen durchgeführt werden konnten.

Zu Beginn der 90er Jahre wurde das Thema verstärkt in vielen verschiedenen Ländern aufgegriffen. Hierbei war die Methodik mancher Studien umstritten. Weil Magnetfeldmessungen sehr teuer waren, griffen viele Wissenschaftler auf teils grobe Expositionsschätzungen zurück. Besonders die Distanz zur nächstgelegenen Freileitung war einfach zu erfassen und Grundlage epidemiologischer Studien in Griechenland (Petridou et al., 1993), Taiwan (Lin et al., 1994) und England (Coleman et al., 1989; Myers et al., 1990). Die Ergebnisse der Studien waren heterogen und finden in heutigen Bewertungen kaum Berücksichtigung. Den Wire Code der Denver-Studien adaptierten dann noch Epidemiologen in Mexiko (Fajardo-Guiterrez et al., 1997) und Griechenland (Petridou et al., 1997), ohne einen wesentlichen Beitrag zum wissenschaftlichen Erkenntnisstand zu erbringen. Coghill et al. (England,

1996) führten zwar Messungen sowohl des elektrischen als auch des magnetischen Feldes durch, da ihre Studie aber keinerlei Bevölkerungsbezug hatte, war die Repräsentativität der Studie fraglich und ihre Interpretation ist äußerst problematisch.

Die erste Studie mit Langzeitmessungen des magnetischen Feldes publizierten London et al. (1991). Messungen über 24 Stunden im vor Diagnosestellung bewohnten Kinderzimmer wurden für 232 inzidente Leukämiefälle im Alter von 0 bis 9 Jahren und ebenso viele über Random Digit Dialing oder Nachbarschaftssuche rekrutierten Kontrollkinder durchgeführt. Das Odds Ratio für Magnetfelder $\geq 0,27\mu\text{T}$ lag bei 1,69, war aber statistisch nicht signifikant. Das Hauptproblem der Studie war das möglicherweise nicht ausreichend repräsentative Verfahren der Auswahl der Kontrollpersonen. Die Messungen wurden 1 bis 10 Jahre nach Diagnosestellung durchgeführt.

In den skandinavischen Studien wurden Magnetfeldmessungen nur zur Validierung eines neu entwickelten Verfahrens der Expositionserhebung durchgeführt. In allen vier skandinavischen Ländern wurden Studien basierend auf qualitativ hochwertigen Krebsregistern nach dem gleichen Verfahren durchgeführt. Die Magnetfeldbelastung wurde anhand historischer Auslastungsdaten von Hochspannungsleitungen geschätzt. Diese Methode schließt eine Fehlklassifikation Nicht-Exponierter aus, da nur Magnetfelder von Freileitungen mit ausreichender Auslastung in die Expositionsschätzung eingingen. Allerdings klassifiziert das Verfahren tatsächlich exponierte Personen falsch, bei denen die Feldquelle eine andere ist als eine Freileitung. Diese neue Methode der Expositionserhebung scheint für Skandinavien geeignet, die Übertragbarkeit auf andere Länder ist aber fraglich. Die skandinavischen Studien können aber als wichtige Ergänzung der Meßstudien betrachtet werden, da sie gegenüber Messungen den Vorteil haben, die Exposition historisch schätzen zu können. Zudem waren die Teilnahmeraten viel höher als an den Meßstudien, weil der Studienteilnehmer selbst nicht kontaktiert werden mußte. In allen vier skandinavischen Studien war die Anzahl exponierter Personen sehr gering und die statistische Unsicherheit in den Risikoschätzern groß.

Als erste setzten Feychting und Ahlbom (1993) das Verfahren der historischen Magnetfeldkalkulation in der schwedischen Studie ein. Das Studiengebiet umfaßte die 300m-Zonen aller 220 bis 440-kV Hochspannungsleitungen in Schweden. In dieser zwischen 1960 und 1985 gebildeten Studienpopulation wurden 39 Kinder mit Leukämie identifiziert, zu denen je 4 gesunde Kinder aus der gleichen Grundpopulation gematcht wurden. Für kalkulierte Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$ ergab sich ein statistisch signifikant erhöhtes Odds Ratio von 2,7, das allerdings auf nur 7 exponierten Fällen beruhte. Für Magnetfelder $\geq 0,3\mu\text{T}$ beobachteten die Forscher sogar ein Odds Ratio von 3,8 (95%-Konfidenzintervall: 1,4-9,3). Verkasalo et al. (1993) kalkulierten Magnetfelder für eine Kohorte von etwa 140.000 finnischen Kindern für die Periode 1970 bis 1989. In der höchsten Expositionskategorie $\geq 0,2\mu\text{T}$ traten 3 Leukämiefälle gegenüber 1,9 erwarteten Fällen auf, woraus sich ein nicht statistisch signifikant erhöhtes standardisiertes Inzidenzverhältnis von 1,6 gegenüber der nicht exponierten Bevölkerung ergab. In Dänemark wurde eine bevölkerungsbezogene Fallkontroll-Studie durchgeführt, in der Magnetfelder für alle zwischen 1968 und 1986 an Leukämie erkrankten Kinder kalkuliert wurden (Olsen et al., 1993). Für 866 Fälle wurden doppelt so viele Kontrollen selektiert. Nur 3 Fälle und 4 Kontrollen waren gegenüber kalkulierten Magnetfeldern $\geq 0,25\mu\text{T}$ exponiert, woraus sich ein Odds Ratio von 1,5 errechnete, das statistisch nicht signifikant erhöht war. Noch weniger exponierte Kinder wurden aus der norwegischen Studie berichtet (Tynes und Haldorsen, 1997). Die Fälle wurden zwischen 1960 und 1985 diagnostiziert und lebten in Gemeinden, durch die eine Hochspannungsleitung verlief. Aus der gleichen Studienregion wurden zu jedem Fall 5 Kontrollen gematcht. Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$ wurden für keinen einzigen Fall kalkuliert. Damit waren weniger Leukämiefälle exponiert als erwartet. Für kalkulierte Magnetfelder $\geq 0,14\mu\text{T}$ ergab sich ein erniedrigtes Odds Ratio von 0,3.

Die erste der vier großen Meßstudien wurde 1997 publiziert (Linnet et al., 1997). Die US Studie wurde in den Staaten Illinois, Indiana, Michigan, Minnesota, New Jersey, Ohio, Pennsylvania und Wisconsin auf Basis der Krebsregisterdaten der US Children's Cancer Group durchgeführt. Messungen über 24 Stunden im Kinderzimmer und weiteren Zimmern in allen von den Kindern vor Diagnosestellung jemals bewohnten Wohnungen erfolgten für 629 leukämieerkrankte Kinder und 619 Kontrollkinder. Bei der Kontrollselektion wurde wie in früheren amerikanischen Studien auf das Random Digit Dialing zurückgegriffen. Je nach Analyseansatz, d.h. bedingte oder unbedingte logistische Regression, ergaben sich bei einer durchschnittlichen Magnetfeldbelastung $\geq 0,2\mu\text{T}$ Odds Ratios von 1,24 bzw. 1,53. Bei

$\geq 0,3\mu\text{T}$ war das Odds Ratio der unbedingten logistischen Regression (ungematcht) mit 1,72 statistisch signifikant erhöht. Mit 83 Fällen und 70 Kontrollen $\geq 0,2\mu\text{T}$ hat die US Studie die größte Aussagekraft aller epidemiologischen Studien zu EMF und Kinderleukämie. Der Wire Code wurde als zweites Expositionsmaß in der Studie betrachtet, die Ergebnisse von Wertheimer und Leeper konnten aber nicht bestätigt werden. Für die höchste Wire Code-Kategorie ergab sich ein Odds Ratio von 0,88. Die Anwendbarkeit des Wire Code in verschiedenen US Staaten wurde in Validierungsstudien untersucht (Tarone et al., 1998), die Ursache einer Heterogenität der Ergebnisse innerhalb der Studienregionen konnte aber nicht abschließend geklärt werden. Die Kritik an der US Studie bezog sich vor allem auf die Auswahl der Kontrollpersonen über das Random Digit Dialing. Auch ist fraglich, ob man mit der komplizierten Berechnung der gewichteten Magnetfeldbelastung (altersabhängige Berechnung aus Messungen in mehreren Räumen und verschiedenen Wohnungen) bei der Expositionserfassung nicht „überkorrigiert“ hat (NIEHS, 1998). Erstaunlich ist, daß die US Studie als Anlaß genommen wurde, die Hypothese der Assoziation zwischen magnetischen Feldern und Leukämien im Kindesalter zurückzuweisen (Campion, 1997), obwohl gerade diese Studie einige Hinweise auf eine solche Assoziation ergab.

Die kanadische Fallkontrollstudie in fünf Provinzen umfaßte Magnetfeldmessungen für 399 leukämie- kranke Kinder und 399 Kontrollkinder (McBride et al., 1999). Neben der Kinderzimmermessung über 24 Stunden wurde auch noch eine individuelle Messung mit einem Personendosimeter über 48 Stunden vorgenommen. Zudem wurde der Wire Code auf kanadische Verhältnisse adaptiert. Die Kontrollselektion wurde mit Hilfe von Listen von Krankenversicherern durchgeführt. Erwähnenswert sind die für eine Meßstudie hohen Teilnahmeraten von etwa 90%. Für Magnetfeldmessungen mit dem Personendosimeter ergab sich bei Expositionen $\geq 0,2\mu\text{T}$ ein kaum erhöhtes Odds Ratio von 1,12. Auf der Basis der stationären Messung über 24 Stunden waren die Risikoschätzer etwas höher (1,27 für das 90%-Perzentil). Keine Assoziation ergab sich mit dem Wire Code als Expositionsmaß. Auch die kanadische Studie hat eine hohe Aussagekraft, da für etwa 15% der Studienteilnehmer Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$ gemessen wurden.

Eine zweite kanadische Studie, die ausschließlich auf das Gebiet von Ontario begrenzt war, umfaßte 88 Fälle und 133 Kontrollen (Green et al., 1999a; Green et al., 1999b). Die Expositionserfassung erfolgte ebenfalls mit einem Personendosimeter und über Kurzzeitmessungen in verschiedenen Räumen der Wohnung. Zwar wurde ein statistisch signifikant erhöhtes Odds Ratio von 4,5 berichtet, da der Cutpoint allerdings bei $0,14\mu\text{T}$ lag, besteht der Verdacht, daß hier selektiv ein vermeintlich interessantes Ergebnis dargestellt werden sollte. Eine Studie mit je 40 Fällen und Kontrollen wurde in Neuseeland durchgeführt (Dockerty et al., 1998; Dockerty et al., 1999). Auf der Basis von 5 Fällen und 2 Kontrollen mit mittleren Magnetfeldern $\geq 0,2\mu\text{T}$ aus Messungen über 24 Stunden in den Kinderzimmern ergab sich ein nominell hohes Odds Ratio von 3,3, das aber aufgrund der sehr kleinen Fallzahl statistisch äußerst unsicher war.

Die dritte große Meßstudie umfaßte das gesamte Gebiet von England, Wales und Schottland und wurde in eine bevölkerungsbezogene Fallkontroll-Studie integriert (UKCCSI, 1999). Die Meßmethodik der Studie war hierbei sehr umfassend und in zwei Phasen unterteilt. In der ersten Meßphase wurde eine 90-minütige Messung im Wohnzimmer der Teilnehmerfamilien durchgeführt und ein Erhebungsbogen für potentielle Feldquellen ausgefüllt. Lag das Ergebnis der Kurzzeitmessung $\geq 0,1\mu\text{T}$ oder wurde eine potentielle Feldquelle identifiziert, wurde in der zweiten Phase eine Messung über 48 Stunden durchgeführt. Eine zweite Messung über 48 Stunden im Kinderzimmer wurde in der nächsten Jahreshälfte wiederholt, so daß für jedes Kind eine Messung im Sommer und eine im Winter vorlag. Zusätzliche Kurzzeitmessungen erfolgten dann noch in einem anderen Raum der Wohnung und in der Schule des Kindes. Mit einem Aktivitätentagebuch wurde ermittelt, wie lange sich das Kind im Schnitt an welchem der Meßorte aufhielt, und aus dieser Gewichtung der vier Messungen wurde ein mittlerer Expositionswert errechnet. Weitere Studienkriterien waren, daß nur Kinder, die noch in der ein Jahr vor Diagnosestellung bewohnten Wohnung lebten in die Studie aufgenommen wurden, und daß die Messung der ersten Phase höchstens vier Monate nach Diagnosestellung stattfinden mußte (was für 98% der Teilnehmer auch eingehalten werden konnte). Letztlich konnten Messungen für 1.073 leukämie- kranke Kinder und gleich viele 1:1-gematchte Kontrollen durchgeführt werden, aber nur bei 21 Fällen und 23 Kontrollen lag der individuelle Expositionswert $\geq 0,2\mu\text{T}$. Daraus ergab sich ein Odds Ratio von 0,90. Bei $\geq 0,4\mu\text{T}$ lag das Odds Ratio bei 1,68, war aber statistisch nicht signifikant erhöht.

Insgesamt ergab die britische Studie wenig Hinweise auf eine Assoziation zwischen EMF und Kinderleukämie. Dies ist aufgrund der hohen Teilnahmerate und der zeitnahen Messungen beachtenswert.

Bei der vierten großen Meßstudie handelt es sich um die deutsche EMF II-Studie. Die Ergebnisse unserer vorangegangenen Studien in Niedersachsen und Berlin wurden bereits veröffentlicht (Michaelis et al., 1997; Michaelis et al., 1998). Mit insgesamt 590 Teilnehmern gehörten diese Studien schon zu den bedeutenden Studien dazu. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Kapitel 1.1 dargestellt. Weitere epidemiologische Studien laufen derzeit in Italien und Japan.

Wiederholt wurden die EMF-Studien gemeinsam in literaturbasierten Meta-Analysen ausgewertet. Teilweise wurde dabei aus verschiedenen Methoden zur Beschreibung einer Magnetfeldexposition ein einziges Expositionsmaß konstruiert (wie z.B. bei Washburn et al., 1994), teilweise wurden gemeinsame Risikoschätzer für jedes Expositionsmaß getrennt präsentiert (wie z.B. bei Meinert und Michaelis, 1996). Umfassende Bewertungen boten der National Research Council (NRC, 1996) und das National Institute for Environmental Health Sciences (NIEHS, 1998) an. Letztlich kamen aber alle Bewertungen zu dem gleichen Fazit: eine statistische Assoziation zwischen magnetischen Feldern und Leukämie im Kindesalter kann nicht ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse der jüngsten literaturbasierten Meta-Analyse zeigt Tabelle 1.2.1 (Angelillo und Villari, 1999). Danach zeigen sich besonders ausgeprägte Assoziationen in den Studien mit Langzeitmessungen, dem Wire Code und den skandinavischen Studien mit Magnetfeldkalkulationen.

Tabelle 1.2.1. Literaturbasierte Meta-Analyse (Angelillo und Villari, 1999)

Expositionsmaß	Anzahl der Studien	Fallzahl Fälle / Kontrollen	Risikoschätzer (95%-Konfidenzintervall)
Wire Code	6 ^a	1.180 / 1.448	1,46 (1,05 – 2,04)
Distanzmaß	4 ^b	406 / 1.461	1,23 (0,70 – 2,18)
Kurzzeitmessung	5 ^c	376 / 1.074	1,11 (0,68 – 1,79)
Feldkalkulation	4 ^d	1.053 / 137.596	1,55 (0,73 – 3,32)
24 Std.-Messung	4 ^e	843 / 1.061	1,59 (1,14 – 2,22)

^a Wertheimer und Leeper, 1979; Fulton et al., 1980; Savitz et al., 1988; London et al., 1991; Petridou et al., 1997; Linet et al., 1997

^b Coleman et al., 1989; Feychting und Ahlbom, 1993; Petridou et al., 1993; Tynes und Haldorsen, 1997

^c Tomenius, 1986; Savitz et al., 1988; London et al., 1991; Feychting und Ahlbom, 1993; Michaelis et al., 1998

^d Feychting und Ahlbom, 1993; Verkasalo et al., 1993; Olsen et al., 1993; Tynes und Haldorsen, 1997

^e London et al., 1991; Linet et al., 1997; Michaelis et al., 1998; Dockerty et al., 1998

Meta-Analysen auf Basis der Einzeldaten

Eine stärkere Aussagekraft als literaturbasierte Meta-Analysen haben Meta-Analysen auf Basis der Originaldaten. Zwei große Projekte zu solchen Meta-Analysen wurden vor wenigen Jahren gestartet. Vorteil dieser Analysen ist, daß Expositionsmaße vereinheitlicht werden und die Covariaten der Originalstudien in den statistischen Modellen adäquat berücksichtigt werden. Die Meta-Analyse von Ahlbom et al. (2000) wurde von der Europäischen Union unterstützt, die Meta-Analyse von Greenland et al. (2000) vom US National Institute of Environmental Health Sciences. Beide Projekte hatten einen ähnlichen Auswertungsansatz, die Menge der berücksichtigten Studien war jedoch unterschiedlich.

Auf der Basis von 12 Studien mit Messungen magnetischer Felder oder der Kalkulation historischer Magnetfelder (Tomenius, 1986; Savitz et al., 1988; London et al., 1991; Feychting und Ahlbom, 1993; Verkasalo et al., 1993; Olsen et al., 1993; Coghill et al., 1996; Linet et al., 1997; Tynes und Haldorsen, 1997; Michaelis et al., 1998; Dockerty et al., 1998; McBride et al., 1999) ermittelten Greenland et al. (2000) ein Odds Ratio für Magnetfeldexpositionen $>0,3\mu\text{T}$ von 1,68 (95%-Konfidenzintervall: 1,23-2,31) im Vergleich zu Magnetfeldern $\leq 0,1\mu\text{T}$. Die Odds Ratios für die Kategorien $0,1\leq 0,2\mu\text{T}$ und $0,2\leq 0,3\mu\text{T}$ lagen bei 1,01 bzw. 1,06. Es wurde keine Heterogenität zwischen den Studien beobachtet.

Ahlbom et al. (2000) berechneten Risikoschätzer getrennt für Studien mit Langzeitmessungen (Linet et al., 1997; Michaelis et al., 1998; Dockerty et al., 1998; McBride et al., 1999; UKCCSI, 1999) und Studien mit Magnetfeldkalkulationen (Feychting und Ahlbom, 1993; Verkasalo et al., 1993; Olsen et al., 1993; Tynes und Haldorsen, 1997). Die Exposition wurde in Kategorien $<0,1\mu\text{T}$, $0,1-<0,2\mu\text{T}$, $0,2-$

<0,4 μ T und \geq 0,4 μ T unterteilt. Für die Studien mit Langzeitmessungen ergaben sich entsprechende Odds Ratios von 1,05, 1,15 und 1,87 (95%-Konfidenzintervall: 1,10-3,18) im Vergleich zur Baseline-Kategorie. Bei den Studien mit Feldkalkulationen waren die betreffenden Odds Ratios 1,58, 0,79 und 2,13 (95%-Konfidenzintervall: 0,93-4,88). Eine Zusammenfassung beider Studientypen führte zu Odds Ratios von 1,08, 1,11 und 2,00 (95%-Konfidenzintervall: 1,27-3,13). Die Ergebnisse sind noch einmal zusammenfassend in Abbildung 1.2.1 dargestellt (hierbei steht „M“ für Studien mit Messungen des Magnetfeldes und „K“ für Studien mit kalkulierten Magnetfeldern). Es wurde keine Heterogenität zwischen den Studien beobachtet.

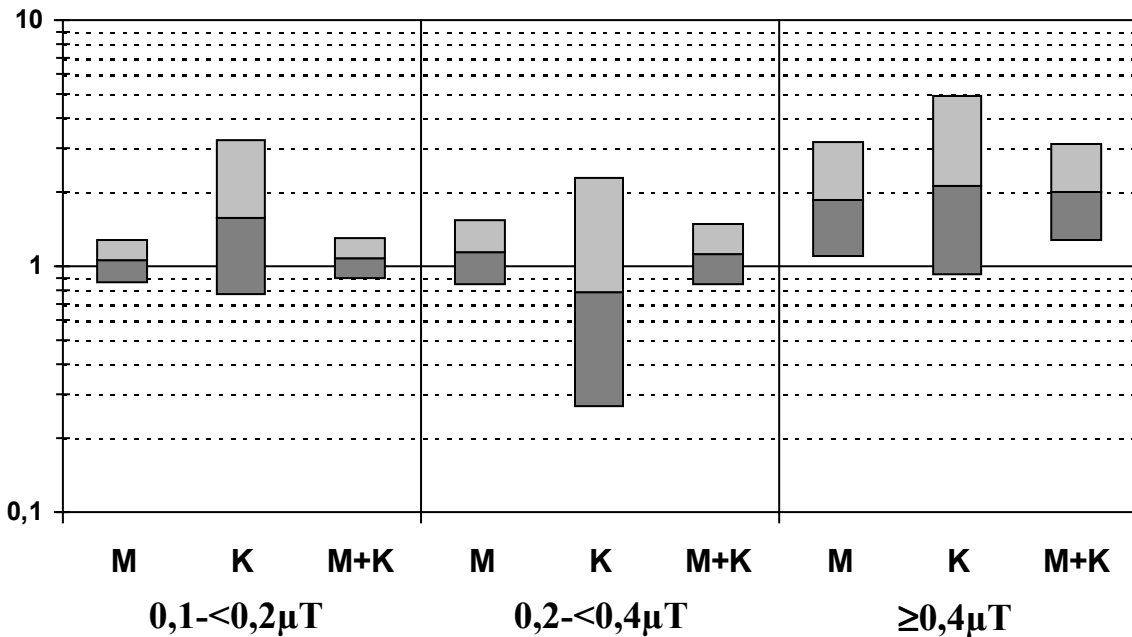


Abbildung 1.2.1. Meta-Analyse auf Originaldaten (Ahlbom et al., 2000) („M“ sind Studien mit Magnetfeldmessungen, „K“ sind Studien mit Magnetfeldkalkulationen)

Die Übereinstimmung der Ergebnisse der beiden Meta-Analysen ist insofern bedeutsam, als daß diese auf unterschiedlichen Gesamtmengen berücksichtigter Studien beruhen. Während in der Meta-Analyse von Ahlbom et al. (2000) nur eine einzige relevante Meßstudie nicht integriert werden konnte (London et al., 1991), fehlen bei Greenland et al. (2000) vor allem die neueren Studien. Die wichtigste Gemeinsamkeit beider Projekte ist, daß für die höchste Expositions-kategorie statistisch signifikant erhöhte gepoolte Risikoschätzer errechnet wurden. Für die mittlere Expositions-kategorie ist kaum eine Abweichung vom Nulleffekt festzustellen. Die vornehmlich durch literaturbasierte Meta-Analysen favorisierte Schranke von 0,2 μ T zur Unterteilung in Exponierte und Nicht-Exponierte wird durch beide Meta-Analysen auf Basis der Originaldaten nach oben korrigiert. Weiterhin ist erwähnenswert, daß in keiner der beiden Meta-Analysen potentielle Störfaktoren einen Einfluß auf die Ergebnisse hatten. Die Arbeit von Greenland et al. (2000) ist insofern weiterführend, als daß hier auch eine Schätzung des Effektes auf Populationsniveau errechnet wurde. Danach wäre unter der Annahme der Kausalität der Assoziation für amerikanische Verhältnisse davon auszugehen, daß 3% aller Leukämien im Kindesalter der Exposition durch niederfrequente magnetische Felder zuzuschreiben wären. In Europa wäre dieser Anteil deutlich kleiner, da magnetische Felder oberhalb des normalen Hintergrundfeldes seltener auftreten (Schüz et al., 2000b).

Die beiden Meta-Analysen stehen für den derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand der Epidemiologie. Danach besteht in epidemiologischen Studien eine moderate statistische Assoziation zwischen dem Auftreten von Leukämieerkrankungen bei Kindern und einer Magnetfeldexposition mit Feldstärken oberhalb von 0,3/0,4 μ T. Eine Erklärung für diese Assoziation ist nicht bekannt. In Kapitel 4.2 wird diskutiert, ob sich die Ergebnisse der EMF II-Studie in dieses Gesamtbild einfügen.

2. Material und Methoden

2.1 Hypothesen

Die Ergebnisse unserer vorangegangenen EMF-Studien in Niedersachsen und Berlin (Michaelis et al., 1997; Michaelis et al., 1998) bildeten die Grundlage für die Ausgangshypothesen der EMF II-Studie. Aufgrund des derzeit unzureichenden wissenschaftlichen Kenntnisstandes, welche Eigenschaft des elektromagnetischen Feldes biologisch wirksam sein könnte, stand die mittlere kumulative Exposition gegenüber Magnetfeldern im Vordergrund der Untersuchung. Diese „mittlere Belastung“ sollte über Durchschnittswerte einer Messung über 24 Stunden geschätzt werden (die Ableitung der Expositionswerte aus den Meßdaten ist in Kapitel 2.3 beschrieben). Der a priori gewählte Cutpoint¹ von $0,2\mu\text{T}$ zur Unterteilung in höher und niedriger exponierte Kinder erfolgte in Übereinstimmung mit unseren eigenen früheren Studien und mit demjenigen Wert, oberhalb dem in Meta-Analysen der epidemiologischen Studien zu diesem Thema eine Assoziation mit Leukämien im Kindesalter beobachtet wurde (NIEHS, 1998). Eine weitere konfirmatorische Hypothese der EMF II-Studie war der Versuch der Replikation eines aus unseren vorangegangenen Studien in explorativen Analysen beobachteten Ergebnisses: die Assoziation zwischen Leukämien im Kindesalter und einer Magnetfeldexposition war nämlich stärker, wenn nur die Magnetfeldbelastung während der Nacht betrachtet wurde. Für eine nächtliche Exposition beobachteten wir in den EMF-Studien in Niedersachsen und Berlin insgesamt einen auffälligen Risikoschätzer von 3,8, allerdings auf der Basis von lediglich neun exponierten leukämiekranken Kindern und acht nicht erkrankten Kindern (Michaelis et al., 1998). Eine Bestätigung dieses Ergebnisses wäre als epidemiologische Evidenz für eine Assoziation zwischen Leukämien im Kindesalter und Magnetfeldexposition zu werten. Weiterhin war konfirmatorisch zu überprüfen, inwieweit potentielle Störgrößen einen möglicherweise beobachteten Zusammenhang zwischen Leukämien und magnetischen Feldern beeinflussen (Confounding). Eine Störgröße ist ein Faktor, der sowohl mit der Exposition als auch der Erkrankung assoziiert ist. Potentiell kommen also Faktoren in Betracht, die bekannte Risikofaktoren für Leukämien im Kindesalter sind, die mit dem Auftreten von Magnetfeldern über $0,2\mu\text{T}$ korreliert sind oder die mit einem unterschiedlichen Teilnahmeverhalten von Fällen und Kontrollen assoziiert sind (z.B. der Sozialstatus der Familie, da bei den Kontrollfamilien die Teilnehmerate unter Familien mit höherem Sozialstatus besser als unter Familien niedrigerem Sozialstatus war). In der internationalen Literatur wurden als mögliche Confounder vor allem soziale Faktoren und die Verkehrsdichte diskutiert (NIEHS, 1998).

In weiterführenden Analysen war die Konsistenz der Ergebnisse in Subgruppen (z.B. nach Alter, Geschlecht, Region, Immunophänotyp der Leukämieerkrankung), die Sensitivität der Ergebnisse bei Variation des Cutpoints und der Einfluß des als ätiologisch relevant betrachteten Zeitraums² zu untersuchen. In unseren vorangegangenen Studien beobachteten wir ein höheres Risiko für jüngere Kinder. Dies könnte ein Indiz dafür sein, daß für jüngere Kinder eine Expositionserfassung über eine häusliche Messung als Schätzung einer individuellen Exposition besser geeignet wäre als für ältere Kinder. Ältere Kinder verbringen weniger Zeit zu Hause und sind somit Expositionen in Schule und Freizeit ausgesetzt. Es könnte aber auch bedeuten, daß jüngere Kinder stärker auf eine Exposition reagieren. Falls sich eine Assoziation nur auf eines der beiden Geschlechter oder nur auf einen der leukämischen Subtypen beschränken sollte, könnte dies ebenfalls biologisch bedeutsam sein. Wäre eine Assoziation regional beschränkt, läge möglicherweise eine Verzerrung (Bias) vor.

Der gewählte Cutpoint von $0,2\mu\text{T}$ wurde nicht als Ergebnis biologischer oder physikalischer Kenntnisse über die Wirksamkeit magnetischer Felder gewählt, sondern weil frühere epidemiologische Studien oberhalb dieses Wertes eine Assoziation mit dem Auftreten von Leukämieerkrankungen bei Kindern beobachtet hatten (s.a. 1.2). Jüngere Studien und Meta-Analysen weisen darauf hin, daß eine Assoziation eher in Bereichen ab $0,3\text{--}0,4\mu\text{T}$ vorliegen könnte (Linnet et al., 1997; Greenland et

¹ Wert zur Klassierung einer Exposition; der Cutpoint ist weder ein Grenzwert (dieser liegt bei 50 Hz-Magnetfeldern bei $100\mu\text{T}$) noch ein Schwellenwert (der eine Kenntnis einer biologischen Wirkung oberhalb genau dieser Grenze voraussetzen würde)

² ätiologisch relevante Zeiträume können sein: der gesamte Zeitraum zwischen Geburt und Diagnose, ein kürzerer Zeitraum vor der Diagnose (z.B. 1 Jahr) oder der Zeitraum um die Geburt.

al., 2000; Ahlbom et al., 2000). Deshalb wurde beschlossen, in weiterführenden Analysen den Cutpoint zu variieren. Eine mehrstufige Unterteilung der Exposition erlaubt die Analyse von Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Wir wählten in Anlehnung an eine gepoolte Analyse im Rahmen eines europäischen Verbundprojektes (EMFCA-Studie: Ahlbom et al., 2000) eine Expositionseinteilung in die Kategorien $<0,1\mu\text{T}$, $0,1-0,2\mu\text{T}$, $0,2-0,4\mu\text{T}$ und $\geq 0,4\mu\text{T}$.

Häusliche Magnetfeldexpositionen bei 16 2/3 Hz wurden noch in keiner epidemiologischen Studie zu Leukämien bei Kindern betrachtet. Als weitere Fragestellung der EMF II-Studie stellten wir uns somit die Aufgabe, zu untersuchen, ob eine Assoziation zwischen Leukämien bei Kindern und 16 2/3 Hz-Magnetfeldexpositionen besteht und inwieweit sich die Ergebnisse ändern, wenn Magnetfeldexpositionen bei 50 Hz und 16 2/3 Hz gemeinsam betrachtet werden.

Tabelle 2.1.1. Übersicht über die Hypothesen der EMF II-Studie

Konfirmatorische Hypothesen
1) Kinder, die mit einem häuslichen 50 Hz-Magnetfeld von durchschnittlich über $0,2\mu\text{T}$ exponiert wurden, haben ein höheres Risiko an einer Leukämie zu erkranken als nicht-exponierte Kinder. 2) Die Assoziation zwischen Magnetfeldbelastung und Leukämie im Kindesalter ist stärker, wenn Kinder, die während der Nacht einem Magnetfeld von $0,2\mu\text{T}$ ausgesetzt waren, als exponiert betrachtet werden. Beide Hypothesen werden auch unter Berücksichtigung möglicher Störgrößen (Confounder) untersucht.
Weitere Fragestellungen
Welchen Einfluß haben demographische Faktoren auf die Risikoschätzer ? Ist die Assoziation mit Magnetfeldern bei jüngern Kindern stärker als bei älteren Kindern ? Welchen Einfluß hat die Wahl des Cutpoints (a priori: $0,2\mu\text{T}$) zur Unterteilung von höher und niedriger Exponierten auf die Resultate (insbesondere auch Dosis-Wirkungs-Analysen) ? Welchen Einfluß hat die Wahl des als ätiologisch relevant betrachteten Zeitraumes auf die Resultate ? Welchen Einfluß hat die Berücksichtigung der Magnetfeldbelastung gegenüber 16 2/3 Hz-Magnetfeldern auf die Resultate ? Gibt es Prädiktoren für das Vorhandensein von Magnetfeldbelastungen über $0,2\mu\text{T}$, d.h. gibt es Unterschiede für städtische und ländliche Regionen, für verschiedene Haustypen oder Messungen in verschiedenen Jahreszeiten ? Was sind dominierende Feldquellen für Magnetfelder über $0,2\mu\text{T}$?
Bewertung
Falls ein Zusammenhang zwischen Magnetfeldexposition und Leukämien im Kindesalter beobachtet wird, wieviele Leukämien im Kindesalter wären insgesamt auf die Exposition zurückzuführen ? Falls ein Zusammenhang zwischen Magnetfeldexposition und Leukämien im Kindesalter beobachtet wird, wieviele Leukämien im Kindesalter wären auf eine Exposition durch Magnetfelder, die von Hochspannungsleitungen verursacht wurden, zurückzuführen ? Können aus der Studie Erkenntnisse für eine Reduktion der häuslichen Magnetfeldbelastung abgeleitet werden ?

Mit der EMF II-Studie werden aber auch Erkenntnisse zur Magnetfeldexposition in Deutschland allgemein erwartet. Über die in unserer Studie beobachteten Magnetfeldverteilungen kann abgeschätzt werden, wie häufig häusliche Magnetfeldbelastungen über $0,2\mu\text{T}$ in Deutschland wirklich sind. Die Studien in Niedersachsen und Berlin wiesen darauf hin, daß die Prävalenz stärkerer Magnetfelder in Deutschland deutlich niedriger ist als beispielsweise in den nordamerikanischen Ländern. Ferner können potentielle Prädiktoren für das Auftreten stärkerer Magnetfelder untersucht werden, z.B. ob Magnetfelder über $0,2\mu\text{T}$ in Städten häufiger sind als auf dem Land, in Wohnblocks und Hochhäusern häufiger vorkommen als in Einfamilienhäusern oder mit dem Sozialstatus der in der Wohnung lebenden Familie korreliert sind. Die in den deutschen Studien eingesetzte Meßmethodik (s.a. 2.3) erlaubt darüber hinaus eine umfangreiche Feldquellenanalyse, so daß nicht nur beurteilt werden kann, ob das gemessene Magnetfeld repräsentativ für den ätiologisch relevanten, also zurückliegenden Zeitraum ist, sondern auch, ob die das Magnetfeld produzierende Quelle eliminiert werden kann.

Die größte Bedeutung bei der Interpretation der Studienergebnisse haben die als „confirmatorisch“ charakterisierten Hypothesen. Deren Zahl wurde mit Absicht gering gehalten, um zu vermeiden, daß die bei der großen Anzahl von Analysen erwartungsgemäß zufällig beobachteten „statistisch signifikanten“ Resultate überbewertet werden. Da jedoch keine Mechanismen bekannt sind, wie (falls überhaupt) die Exposition gegenüber niedrigen Magnetfeldern unterhalb 100µT zu gesundheitsschädigenden Wirkungen führen könnte, stecken in der Definition der Hypothesen viele Annahmen; z.B. ist die Wahl des Cutpoints „künstlich“ und nicht mit biologischen Daten abgesichert. Demzufolge ist es wichtig, bei den Auswertungen auch zu variieren, da explorative Befunde Hinweise auf mögliche Wirkungsmechanismen geben könnten.

Auf der Basis der aus der EMF II-Studie gewonnenen Kenntnisse war eine Bewertung für deutsche Verhältnisse geplant. Wichtig ist hierbei die Wertung eines möglichen Effektes auf Populationsniveau, also wieviele Erkrankungsfälle wären dem Risikofaktor zuschreibbar (das sogenannte „attributable Risiko“). In diese Bewertung fließt die Stärke der Assoziation (das „relative Risiko“) und die Häufigkeit der Exposition (die Prävalenz der Exposition) ein. Einen Schwerpunkt bilden in diesem Zusammenhang durch von Hochspannungsleitungen verursachte Magnetfelder, da die Nähe einer Wohnung zu einer Hochspannungsleitung insbesondere in früheren Studien als primäres Risiko betrachtet wurde (NIEHS, 1998) und dieser Bereich in der öffentlichen Diskussion im Vordergrund steht. Bereits die vorangegangenen deutschen epidemiologischen Studien zu EMF und Kinderleukämie (Michaelis et al., 1997; Michaelis et al., 1998) zeigten aber, daß in Deutschland nur ein kleinerer Anteil von Magnetfeldexpositionen über 0,2µT auf Hochspannungsleitungen zurückzuführen war und vielmehr externe Feldquellen im Niederspannungsbereich oder hausinterne Feldquellen (z.B. Steigleitungen in Mehrfamilienhäusern) an einer überdurchschnittlichen häuslichen Magnetfeldexposition beteiligt waren. Durch die Identifikation von Feldquellen ist es eventuell auch möglich, Maßnahmen zu entwickeln, die allgemein zu einer Reduktion einer Magnetfeldbelastung führen. Dies wäre in Einklang mit dem Konzept der „prudent avoidance“¹ zu sehen, nach der unnötige Expositionen vermieden werden sollten, auch wenn der potentielle Risikofaktor noch nicht als solcher nachgewiesen ist.

Eine Übersicht über die Hypothesen und deren Bedeutung innerhalb der EMF II-Studie zeigt Tabelle 2.1.1. Es ist wichtig, hervorzuheben, daß insbesondere die confirmatorischen Hypothesen im Vorfeld der Studie aufgestellt wurden. Sie wurden also zu einem Zeitpunkt formuliert, zu dem noch keine Daten vorlagen. Die bei der Interpretation der Studie als besonders wichtig erachteten Ergebnisse beziehen sich auf diese a priori festgelegten Fragestellungen.

2.2 Studiendesign

Einschlußkriterien der Ausgangsstudien

Die Studienbasis der EMF II-Studie setzt sich aus zwei bevölkerungsbezogenen Fallkontroll-Studien des Deutschen Kinderkrebsregisters zusammen, die zwischen 1993 und 1997 durchgeführt wurden: aus der sogenannten „bundesweiten Fallkontroll-Studie“ und der „KKW-Fallkontroll-Studie“, die in eine Inzidenzstudie zu möglichen Erkrankungshäufungen an Leukämie im Kindesalter im Umkreis deutscher kerntechnischer Anlagen eingebettet wurde (Kaatsch et al., 1998). Im Rahmen dieser epidemiologischen Studien wurde eine Vielzahl möglicher Risikofaktoren aus verschiedensten Bereichen betrachtet. Hierbei bildeten folgende Themenkomplexe die Ausgangshypothesen, deren Ergebnisse zum größten Teil bereits publiziert wurden:

- mütterliche Faktoren, Schwangerschaft und frühkindliche Einflußfaktoren (Schüz et al., 1999b)
- Faktoren mit Bezug zum Immunsystem (Schüz et al., 1999a)
- Ionisierende Strahlung (Meinert et al., 1999) und nicht-ionisierende Strahlung (EMF II)

¹ Konzept der „prudent avoidance“ oder auch ALARA (as low as reasonably achievable): unnötige Expositionen insbesondere bei Neuinstallationen sind zu vermeiden und bei der Elimination von Feldquellen ist das Kosten-Nutzen-Verhältnis zu betrachten (siehe z.B. „Guidance for Decision Makers“ des schwedischen Strahlenschutzinstituts)

- Pestizide (Meinert et al., 2000) und andere Umwelttoxene
- berufliche Expositionen der Eltern (Schüz et al., 2000a)

Die Fallkontroll-Studien konnten methodisch auf einer Studie aufbauen, in der die Untersuchungsinstrumente entwickelt und erprobt wurden. Diese Studie zu den Ursachen von Leukämien im Kindesalter in Niedersachsen wurde im Anschluß an beobachtete Erkrankungshäufungen in Sittensen und in der Elbmarsch durchgeführt (Kaletsch et al., 1995). Die Expositionserhebung für die beiden Fallkontroll-Studien erfolgte mit dem identischen selbstauszufüllenden Fragebogen an die Eltern, der mit einem späteren telefonischen Interview mit beiden Elternteilen ergänzt und validiert wurde. Der in diesen Studien eingesetzte Fragebogen basiert auf einem Fragebogen der US Children's Cancer Group und wurde an deutsche Verhältnisse angepaßt (Buckley et al., 1994).

Die unterschiedlichen Einschlußkriterien für die Einbeziehung von Fällen in die bundesweite Fallkontroll-Studie bzw. die KKW-Fallkontroll-Studie zeigt Tabelle 2.2.1. Details zu den Zielen und dem Design dieser Studien sind Kaletsch et al. (1997) oder Kaatsch et al. (1998) zu entnehmen. Die Studienpopulationen überlappten sich bei Kindern, die während dem 1.10.1992 und 30.9.1994 an einer akuten Leukämie oder einem Non-Hodgkin-Lymphom erkrankten und zum Zeitpunkt der Diagnose im Umkreis eines Kernkraftwerks, eines geplanten Standortes oder in einer der Vergleichsregionen wohnten, da diese die Einschlußkriterien für beide Fallkontroll-Studien erfüllten.

Tabelle 2.2.1. Einschlußkriterien der Fallkontroll-Studien

Diagnosen	Erkrankungszeitraum	Region	weitere Kriterien
Bundesweite Fallkontroll-Studie			
akute Leukämien Non-Hodgkin-Lymphome ZNS-Tumoren Neuroblastome Nephroblastome Knochentumoren Weichteiltumoren	1.10.92 – 30.9.94	alte Bundesländer	Alter unter 15 Jahren
KKW-Fallkontroll-Studie			
akute Leukämien Non-Hodgkin-Lymphome	1.1.80 – 30.9.94	Regionen um Kernkraftwerke, Vergleichsgemeinden, geplante Standorte	Geburtsdatum ab 1.7.75 Alter unter 15 Jahren

In die Studien wurden nur Fälle aufgenommen, die im Deutschen Kinderkrebsregister registriert waren. Die Vollzähligkeit dieses Krebsregisters erfüllt die Voraussetzungen zur Durchführung bevölkerungsbezogener Studien nach internationalen Kriterien (IARC, 1997; Kaatsch et al., 1995). Zu jedem Patienten, der die Einschlußkriterien erfüllte, wurde ein nicht erkranktes Kind aus derselben Gemeinde als Kontrolle rekrutiert. Die entsprechenden Einwohnermeldeämter wurden angeschrieben und um die Zusendung von vier Adressen in Frage kommender Familien gebeten. Den Meldebehörden wurde dabei das Geschlecht und ein Geburtsdatum vorgegeben und es sollten die Adressen jener vier Familien herausgesucht werden, deren Geburtsdatum des Kindes dem angegebenen Datum am nächsten lag. Als größte tolerable Grenze für kleinere Gemeinden wurde eine Abweichung von bis zu einem Jahr genannt. Das angegebene Datum entsprach nicht exakt dem Geburtsdatum des Falles, um dessen Identifizierung durch die Mitarbeiter des Meldeamtes auszuschließen. Aus den vier Adressen wurde zufällig eine Familie für die Kontrollgruppe ausgewählt, wobei darauf geachtet wurde, nicht die möglicherweise in der Liste angegebene Fallfamilie zu rekrutieren. Falls die ausgewählte Familie nicht an der Studie teilnehmen wollte, wurde eine andere Familie von der Liste als Ersatzkontrolle ausgewählt. Dieses Verfahren der Kontrollselektion war für beide Fallkontroll-Studien identisch. Ziel des Verfahrens war es, zu jeder Familie mit erkranktem Kind (unabhängig von seiner Diagnose) eine nach Geschlecht und Geburtsdatum gematchte Kontrollfamilie zur Verfügung zu haben.

Einschlußkriterien der EMF II-Studie

Einige Teilnehmer der bundesweiten Fallkontroll-Studie und der KKW-Fallkontroll-Studie kamen für die EMF II-Studie nicht in Betracht und wurden im Vorfeld der Studie ausgeschlossen. Die

Ausschlußkriterien der EMF II-Studie sind in Tabelle 2.2.2 zusammengefaßt. Die größten Reduzierungen der Studienbasis erfolgten durch die Beschränkung auf die akuten Leukämien als Fallgruppe und durch eine Beschränkung auf einen Erkrankungszeitraum ab Januar 1990.

Für die EMF II-Studie wurde nur die Diagnosegruppe mit akuten Leukämien ausgewählt. Hierfür gab es zwei Gründe. Zum einen wurde in epidemiologischen Studien vor allem eine Assoziation zwischen häuslicher Magnetfeldbelastung und Leukämien im Kindesalter beobachtet, während Studien für andere Krebserkrankungen im Kindesalter vorwiegend negativ oder inkonsistent waren (NIEHS, 1998). Zum anderen war in den deutschen Fallkontroll-Studien nur die Gruppe der an Leukämie erkrankten Kinder groß genug, um für die erwartete niedrige Prävalenz an häuslichen Magnetfeldern über 0,2µT eine statistisch abgesicherte Aussage treffen zu können.

Kinder der Fallgruppe, die vor dem 1.1.1990 erkrankten, oder Kinder der Kontrollgruppe, deren zugeordneter Matchpartner vor dem 1.1.1990 erkrankte, wurden ebenfalls vor der Durchführung der EMF II-Studie ausgeschlossen. Dies betraf Kinder, deren Diagnose- bzw. Referenzdatum¹ zwischen dem 1.1.1980 und dem 31.12.1989 lag. Der Grund hierfür war, daß wir für diesen Zeitraum die Repräsentativität einer Messung als problematisch erachteten. Da mit den Messungen erst Ende 1997 begonnen werden konnte, wäre für diese Kinder die Zeitspanne zwischen dem möglicherweise ätiologisch relevanten Zeitraum und dem Datum der Messung zu groß geworden.

Tabelle 2.2.2. Ein-/Ausschlußkriterien der EMF II-Studie

Einschlußkriterien
Teilnehmer der bundesweiten Fallkontroll-Studie Teilnehmer der KKW-Fallkontroll-Studie
Ausschlußkriterien
Andere Diagnose als akute Leukämie Diagnosedatum bzw. Referenzdatum (=Diagnosedatum des zugehörigen Falles) vor dem 1.1.1990 Teilnehmer der Niedersachsen-Studie Teilnehmer der EMF-Studie in Berlin am längsten bewohnte Wohnung im Ausland Wohnortanamnese im Fragebogen nicht ausgefüllt

Auch zwischen der in Niedersachsen durchgeführten Fallkontroll-Studie und der bundesweiten bzw. KKW-Fallkontroll-Studie gibt es Überlappungsbereiche. Kinder, die im Umkreis niedersächsischer kerntechnischer Anlagen, des in Niedersachsen geplanten Standortes eines neuen Kernkraftwerkes oder in niedersächsischen Vergleichsgemeinden lebten, waren sowohl Teilnehmer der Niedersachsen- als auch der KKW-Fallkontroll-Studie. Kinder, die während dem 1.10.1992 und dem 30.6.1993 erkrankten und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Niedersachsen lebten (bzw. der zugehörige Fall), waren sowohl Teilnehmer der Niedersachsen- als auch der bundesweiten Fallkontroll-Studie. Da die Niedersachsen-Studie bereits Magnetfeldmessungen umfaßte, wurden diese Teilnehmer nicht erneut in die EMF II-Studie aufgenommen (Michaelis et al., 1997). Da die EMF-Studie in Niedersachsen später auf Berlin ausgedehnt wurde (Michaelis et al., 1998), wurden bereits Messungen für Teilnehmer der bundesweiten Fallkontroll-Studie durchgeführt, die zum Zeitpunkt der Diagnose in West-Berlin² lebten. Auch diese Teilnehmer wurden nicht erneut in die Meßstudie aufgenommen.

Es wurden weiterhin Familien aus der EMF II-Studienbasis ausgeschlossen, deren längster bewohnter Wohnsitz vor der Diagnosestellung bzw. vor dem Referenzdatum des Kindes im Ausland lag, da hier-

¹ in den Fallkontroll-Studien wurden Eltern von erkrankten Kindern nach Expositionen befragt, die vor dem Datum der Diagnosestellung aufgetreten waren; Eltern nicht erkrankter Kinder wurden nach Expositionen befragt, die vor dem Datum der Diagnosestellung des gematchten erkrankten Kindes aufgetreten waren (dieses Datum wird auch Referenzdatum genannt)

² für die EMF-Studie in Berlin wurde der Diagnosezeitraum der bundesweiten Fallkontroll-Studie ausgedehnt auf 1.1.1991 bis 30.9.1994, zudem wurde Ost-Berlin in die Studie aufgenommen; dementsprechend sind alle zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in West-Berlin wohnhaften leukämiekranken Kinder, die an der bundesweiten Fallkontroll-Studie teilnahmen, auch Teilnehmer der Berliner EMF-Studie, nicht alle Teilnehmer der Berliner EMF-Studie sind aber gleichzeitig Teilnehmer der bundesweiten Fallkontroll-Studie

für ein nicht zu rechtfertigender Aufwand für eine Messung hätte vorgenommen werden müssen. Am häufigsten lagen diese Wohnsitze in osteuropäischen Ländern. Kinder, deren längster bewohnter Wohnsitz in einer Stadt im Gebiet der ehemaligen DDR lag, wurden hingegen in die Studie aufgenommen. Einige Eltern hatten während der Befragung die Angaben zu früheren Wohnorten verweigert oder aus sonstigen Gründen nicht gemacht. Auch diese Familien wurden aus der EMF II-Studienbasis ausgeschlossen, da der am längsten bewohnte Wohnort nicht ermittelt werden konnte.

Andererseits wurden auch einige wenige Teilnehmer der Fallkontroll-Studien in die EMF II-Studie aufgenommen, die in den Auswertungen der Fallkontroll-Studien nicht berücksichtigt wurden. Ein weiteres Einschlusskriterium der bundesweiten wie auch der KKW-Fallkontroll-Studie war es nämlich, daß die Teilnehmerfamilien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. am Referenzdatum mindestens ein halbes Jahr in der betreffenden Gemeinde gelebt haben mußten. Da bei der EMF II-Studie die vor Diagnosestellung am längsten bewohnte Wohnung im Blickpunkt stand, war dieses zusätzliche Einschlusskriterium der Auswertungen der Fallkontroll-Studien nicht relevant. Weil diese Teilnehmer auch nur aus den Auswertungen ausgeschlossen wurden, nicht jedoch aus der Expositionserfassung, waren alle für die EMF II-Studie relevanten Angaben verfügbar und wurden nachträglich erfaßt.

Die Auswirkungen der Ein-/Ausschlusskriterien auf die Fallzahlen ist in Kapitel 3.1 dargestellt.

2.3 Meßmethodik

Meßverfahren

Die Magnetfeldmessungen wurden unter der Federführung des Forschungsverbunds Elektromagnetische Verträglichkeit biologischer Systeme der Technischen Universität Braunschweig durchgeführt. Damit konnte für die EMF II-Studie der gleiche technische Partner wie für die vorangegangenen Studien in Niedersachsen und Berlin gewonnen werden. Es wurde mit der gleichen Meßmethodik gearbeitet, mit dem Ziel, die drei Studien später zu gemeinsamen Auswertungen zusammenfassen zu können. Die Meßmethodik wurde im Detail an anderer Stelle erläutert (Grigat et al., 2000) und in früheren Meßuntersuchungen ausreichend validiert (Stamm, 1993; Stamm und Zemann, 1995), so daß an dieser Stelle lediglich eine kurze Übersicht gegeben werden soll.

Zur Bestimmung der magnetischen Feldstärke in den Wohnungen wurden drei Meßverfahren angewandt. Für die Messung über 24 Stunden im Kinderzimmer (24h-Messung) wurde ein Meßinstrument vom Typ Physical Systems FW2a in Kopfhöhe unter der Matratze des Bettes des Kindes plziert. Das magnetische Feld bei 50 Hz und bei 16 2/3 Hz wurde sekundlich in drei Dimensionen aufgezeichnet, aus denen die resultierende Magnetfeldintensität errechnet wurde. Die Messung über 24 Stunden im Referenzzimmer (24h-Kontrollmessung) erfolgte mit einem Meßgerät vom Typ EMDEX II. Dieses Gerät wurde auf 50 Hz kalibriert und zeichnete alle 15 Sekunden die Magnetfeldintensität im Frequenzbereich 40 bis 800 Hz auf. Bei der Aufstellung des zweiten Gerätes wurde ein Raum gesucht, an dem sich das Kind außer im Kinderzimmer hauptsächlich aufhielt. In den meisten Fällen handelte es sich um das Wohnzimmer, es konnte aber auch das Elternschlafzimmer oder ein zweites Kinderzimmer sein. Die Küche wurde aufgrund einer möglichen Beeinflussung des Meßwertes durch viele elektrische Geräte nie als Referenzzimmer genommen. Bei der dritten Messung handelte es sich um eine Messung zur Bestimmung des örtlichen Feldverlaufs. Unter der Verwendung eines Meßrades, an das ein EMDEX II-Gerät angeschlossen wurde, wurden Meßwerte in Abhängigkeit des Weges aufgezeichnet. Eine Magnetfeldmessung erfolgte etwa alle 30cm, während sich der Meßtechniker sehr langsam mit dem Meßgerät über verschiedene Meßwege durch die Wohnung bewegte. Bei dieser sogenannten Kurzzeitmessung wurden alle Räume der Wohnung berücksichtigt, auch wenn sich die Wohnung über mehrere Stockwerke erstreckte.

Zur Schätzung der Exposition des Kindes wurden Charakteristika der 24h-Messung im Kinderzimmer herangezogen. Die 24h-Kontrollmessung im Referenzzimmer diente der Prüfung der Validität der Kinderzimmer-Messung und war selbst nicht Bestandteil der Expositionsschätzung. Die Kurzzeitmessung diente der Erfassung von Einflüssen äußerer Quellen auf die Wohnung und gleichzeitig der Identifikation lokaler Feldquellen in der Wohnung. In den EMF-Studien in Niedersachsen und Berlin wurde überprüft, ob Meßwerte der Kurzzeitmessung stellvertretend als Schätzer der 24h-Messung angesehen werden können, da die Kurzzeitmessung deutlich weniger aufwendig war. Schon aus diesen

beiden Studien ergab sich jedoch eine unzureichende Übereinstimmung der Meßmethoden (Schüz, 1997; Michaelis et al., 1998), die sich jetzt in der EMF II-Studie bestätigte (Schüz et al., 2000b). Der Zweck der Kurzzeitmessung lag somit in der Detektion von Feldquellen und im Gegensatz zu unseren Studien in Niedersachsen und Berlin war sie nicht Teil der Expositionsschätzung. Folglich wurden bei der Standardisierung der Meßwege der Kurzzeitmessung weniger strikte Vorgaben gemacht als bei den stationären Messungen über 24 Stunden.

Expositionserfassung

In den inzwischen mehr als 20 Studien zum Auftreten von Leukämien im Kindesalter und häuslicher Magnetfeldexposition wurden sehr unterschiedliche Verfahren zur Messung der Exposition eingesetzt (NIEHS, 1998; s.a. 1.2). Das schlichteste Verfahren war hierbei eine Distanzschätzung der Wohnung zur nächstgelegenen Hochspannungsleitung. Für bisher ausschließlich amerikanische Studien wurde der sogenannte „Wire Code“ entwickelt (dieser war auch Grundlage der hypothesengenerierenden Studie von Wertheimer und Leeper (1979)), der zusätzlich zum Abstand der Wohnung zur Freileitung auch noch deren Typ und Versorgungscharakteristika berücksichtigte. In skandinavischen Studien wurde eine Magnetfeldkalkulation durchgeführt, in die der Abstand zwischen Wohnung und Freileitung und die Auslastung der Freileitung eingingen. Alle diese Verfahren haben den Vorteil, daß sie retrospektiv gut anwendbar sind, da sie auf historischen Daten beruhen, und da man die Exposition ermitteln kann, ohne mit den Studienteilnehmern selbst in Kontakt treten zu müssen. Ihr Nachteil ist jedoch, daß sie lediglich einen einzigen Typ von Magnetfeldquelle berücksichtigen und abgesehen von der Feldkalkulation sehr grobe Expositionsmaße sind. Während diese Expositionsmaße trotz ihrer Nachteile in anderen Ländern ihre Berechtigung haben mögen, z.B. weil in den USA Freileitungen die eindeutig dominierende Feldquelle sind, sind sie für Deutschland ungeeignet. Bereits in Voruntersuchungen (Stamm, 1993; Stamm und Zemann, 1995; Schüz, 1997), aber auch in der EMF II-Studie (Schüz et al., 2000b; s.a. 3.4), hat sich gezeigt, daß in Deutschland Freileitungen keine dominierenden Quellen für Magnetfelder innerhalb von Wohnungen sind. Magnetfelder oberhalb $0,2\mu\text{T}$ wurden häufig durch hausinterne Feldquellen wie Steigleitungen in Mehrfamilienhäusern, veraltete Elektroinstallationen oder elektrische Geräte verursacht. Zudem wurden Hochspannungsleitungen oft deutlich unterhalb der Maximalstromlast betrieben, so daß die resultierenden Magnetfeldstärken viel geringer waren als erwartet.

Magnetfeldmessungen haben den Vorteil, daß sie das Magnetfeld unabhängig von der Feldquelle erfassen. Ihr Nachteil ist, daß sie in Fallkontroll-Studien erst nach dem ätiologisch relevanten Zeitraum erfaßt werden können. Es ist deshalb zu diskutieren, ob das nach der Diagnosestellung des Kindes gemessene Magnetfeld repräsentativ für einen teils mehrere Jahre früheren Zeitraum ist. Zudem handelt es sich um stationäre Messungen, meist im Kinderzimmer der Wohnung, während das Kind selbst mobil ist und sich nicht nur in der gesamten Wohnung aufhält sondern auch außerhalb, z.B. bei Freunden, im Kindergarten oder in der Schule. Diesem Nachteil versuchten einige Studien entgegenzutreten. In der Studie des US National Cancer Institute (Linnet et al., 1997) wurde je nach Alter des Kindes das im Kinderzimmer und in anderen Zimmern der Wohnung gemessene Magnetfeld gewichtet zu einem gemeinsamen Meßwert kombiniert. Dieser Schätzer berücksichtigte allerdings ebenfalls keine Expositionen außerhalb der Wohnung und verallgemeinerte sehr grob die Aufenthaltsdauer eines Kindes in verschiedenen Räumen der Wohnung. In der britischen Studie wurden Kinderzimmermessungen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten (Sommer und Winter), eine Messung im Wohnzimmer und eine Messung in der Schule zu einem gemeinsamen Expositionsmaß zusammengefaßt (UKCCSI, 1999). Langzeitmessungen über 48 Stunden wurden aber nur dann durchgeführt, wenn während einer vorangegangenen Messung über 90 Minuten das durchschnittliche Magnetfeld oberhalb $0,1\mu\text{T}$ lag oder wenn in einem Fragebogen eine mögliche Feldquelle, z.B. Hochspannungsleitung oder Nachtspeicherheizung, genannt wurde. In kanadischen Studien (McBride et al., 1999; Green et al., 1999a) verteilte man an alle Studienteilnehmer Personendosimeter für zweitägige Messungen und ließ die Kinder ein Aktivitätentagebuch führen. Hier ist kritisch anzumerken, daß die Messung ebenfalls nach Diagnosestellung erfolgte, und zu befürchten ist, daß der Tagesablauf besonders der erkrankten Kinder nicht mehr repräsentativ für den Zeitraum vor der Diagnosestellung war. In einigen Studien wurden auch sogenannte Spot-Messungen durchgeführt, d.h. das Magnetfeld wurde nur über minutenlange Zeiträume innerhalb oder sogar außerhalb der Wohnung aufgezeichnet. Bei dieser Meßmethode zeigte sich allerdings, daß sie für den tageszeitlichen Verlauf des Magnetfelds in der Wohnung nur bedingt repräsentativ ist (NIEHS, 1998).

Zur Einordnung der EMF II-Studie in das internationale Spektrum zeigt Tabelle 2.3.1 die Methoden der Expositionserfassung derjenigen Studien, die stationäre Messungen über eine längere Zeitspanne (d.h. 24 bis 48 Stunden) durchgeführt haben. Trotz der Ähnlichkeit der Meßmethodik besteht in den Studien ein Unterschied, welches Magnetfeldcharakteristikum als primär auswertungsrelevant erachtet wurde.

In der EMF II-Studie wählten wir im Einklang mit unseren Studien in Niedersachsen und Berlin (Michaelis et al., 1997; Michaelis et al., 1998) erneut den Median der 24h-Messung im Kinderzimmer als primären Expositionsparameter und gaben ihm den Vorzug gegenüber dem arithmetischen Mittelwert der gleichen Messung. In unseren Meßanalysen zeigte es sich, daß beim arithmetischen Mittelwert die Gefahr besteht, daß er durch seltene extrem hohe Einzelmeßwerte verzerrt wird. Gerade bei solchen sporadisch auftretenden Magnetfeldstärken stellt sich aber die Frage, ob sie, wenn sie heute bei einer Messung nachgewiesen werden, tatsächlich bereits Jahre früher mit gleicher Häufigkeit und Intensität aufgetreten waren. Zu einer besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien präsentieren wir allerdings auch die Ergebnisse für den arithmetischen Mittelwert als Expositionsparameter. Gemäß unserer Ausgangshypothesen (s.a. 2.1) wurde für die Hauptfragestellung auch der Median zwischen 22 Uhr und 6 Uhr als sogenannter „Nachtwert“ herangezogen.

Tabelle 2.3.1. Vergleich von Methoden zur Expositionserfassung

Studie	Studienregion	Fallzahl	Expositionsbeschreibung
London et al., 1991	Californien, USA	308	arithmetischer Mittelwert der 24h-Messung im Kinderzimmer
Linnet et al., 1997	USA (9 Regionen)	1.239	time-weighted-average* aus 24h-Messungen in verschiedenen Zimmern
Michaelis et al., 1998	Niedersachsen, Berlin	590	Median der 24h-Messung im Kinderzimmer
McBride et al., 1999	Kanada (fast gesamt)	576	arithmetischer Mittelwert der 24h-Messung im Kinderzimmer
Dockerty et al., 1999	Neuseeland	80	arithmetischer Mittelwert der 24h-Messung im Kinderzimmer
UKCCSI, 1999	Großbritannien	4.452	time-weighted-average** aus 48h-Messung in verschiedenen Zimmern und in der Schule, falls der Mittelwert einer 90min.-Messung oberhalb 0,1µT lag
Ahlbom et al., 2000	gepoolte Analyse		geometrischer Mittelwert der 24h-Messung im Kinderzimmer

* je nach Alter des Kindes fließen anteilig der arithmetische Mittelwert der Kinderzimmermessung und der Referenzzimmermessungen ein

** anteilig aus arithmetischen Mittelwerten der Messungen in Kinderzimmer (Sommer), Kinderzimmer (Winter), Referenzzimmer und in der Schule

2.4 Auswertungsstrategie

Das Design der EMF II-Studie sieht ein Häufigkeitsmatching von Fällen und Kontrollen vor (s.a. 2.2). Das ursprüngliche 1:1-Matching der bundesweiten Fallkontroll-Studie und der KKW-Fallkontroll-Studie wurde zugunsten einer unkonditionierten Auswertung mit enger Stratifizierung nach den Matchkriterien aufgebrochen, um auch Kontrollen in die Studie aufzunehmen, die ursprünglich als Matchpartner für Kinder mit einem Non-Hodgkin-Lymphom oder einem soliden Tumor rekrutiert wurden. Dadurch ergab sich für die Studienpopulation der EMF II-Studie ein Verhältnis von Fällen zu Kontrollen zwischen 1:2 und 1:3, das benötigt wurde, um eine ausreichende statistische Power zu erreichen, um ein erwartungsgemäß (wenn überhaupt vorhandenes) eher kleines Risiko nachzuweisen. Zur Anwendbarkeit dieser Methode sei auf Brookmeyer et al. (1986) und Neuhäuser und Becher (1997) verwiesen.

Die Risikoschätzer werden als Odds Ratios (OR) und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) dargestellt. Ergebnisse können als statistisch signifikant gewertet werden, wenn das Konfidenzintervall den Wert 1 nicht enthält. Für die Analysen der Risikoschätzer wurde ein unbedingtes logistisches Regressionsmodell mit Stratifizierung nach Geschlecht, Alter (in Einjahresaltersklassen) und Geburtsjahr verwendet (Breslow und Day, 1980). Die praktische Durchführung der Analysen erfolgte mit dem Programm SAS (Release 6.12) unter Verwendung der Prozedur „PROC PHREG“.

Die Expositionsbeschreibung erfolgte primär durch Kategorisierung der Magnetfeldexposition über den Median der 24h-Messung und den Nachtwert (s.a. 2.3) Die Kategorisierung der Exposition erfolgte in Anlehnung an unsere Studien in Niedersachsen und Berlin (Michaelis et al., 1998) und frühere zusammengefaßte Darstellungen internationaler Studien (NIEHS, 1998) bei einem Cutpoint von $0,2\mu\text{T}$. Für Trenduntersuchungen wurde in Anlehnung an ein internationales Verbundprojekt (Ahlbom et al., 2000) eine Kategorisierung in Klassen $<0,1\mu\text{T}$, $0,1-<0,2\mu\text{T}$, $0,2-<0,4\mu\text{T}$ und $\geq 0,4\mu\text{T}$ vorgenommen. Aufgrund der äußerst selten gemessenen Magnetfelder oberhalb $0,4\mu\text{T}$ wurde als dritte alternative Einteilung eine Kategorisierung in drei Klassen mit Cutpoints bei $0,1\mu\text{T}$ und $0,2\mu\text{T}$ gewählt.

Als mögliche Störfaktoren wurden a priori der Sozialstatus der Familie und der Urbanisierungsgrad des Wohnortes betrachtet. Der Sozialstatus der Familie beruht auf Eigenangaben zum durchschnittlichen monatlichen Familiennettoeinkommen und der Schulausbildung der Eltern. Als hoher Sozialstatus wurde ein monatliches Nettoeinkommen von mindestens DM 6000 oder ein Fachhochschulabschluß bzw. Hochschulabschluß mindestens eines Elternteils definiert (Kaletsch et al., 1997). Bei einigen wenigen Familien, die zum Nettoeinkommen und Schulabschluß keine Angaben machten, wurde der Sozialstatus anhand der Berufsanamnese der Eltern geschätzt. Der Urbanisierungsgrad des Wohnortes beruhte auf einer Einteilung der deutschen Gemeinden durch die Bundesforschungsanstalt für Landeskunde und Raumordnung von 1993 und wurde für Auswertungen am Kinderkrebsregister in eine dreistufige Einteilung mit ländlich, gemischt und städtisch umgesetzt (Kaletsch et al., 1996). Als weiterer möglicher Störfaktor wurde die Studienzugehörigkeit des Teilnehmers (bundesweite Fallkontrollstudie bzw. KKW-Fallkontrollstudie) berücksichtigt. In weiterführenden Analysen wurden auch Angaben zum Haustyp, zur Häufigkeit von Umzügen der Familie und zur Jahreszeit der Messung in das logistische Regressionsmodell aufgenommen. Die Klassifizierung der letztgenannten potentiellen Störgrößen wurde folgendermaßen durchgeführt:

Haustyp	4 Klassen	Einfamilienhäuser und Bauernhöfe Zweifamilienhäuser und Reihenhäuser Mehrfamilienhäuser (3 bis 10 Parteien) Mehrfamilienhäuser und Wohnblocks (> 10 Parteien)
Umzugshäufigkeit	3 Klassen	kein Umzug zwischen Geburt und Diagnose ein bis zwei Umzüge zwischen Geburt und Diagnose mehr als zwei Umzüge zwischen Geburt und Diagnose
Jahreszeit der Messung	3 Klassen	Winter (1.12. bis 28./29.2.) Frühjahr (1.3. bis 31.5.), Herbst (1.9. bis 30.11.) Sommer (1.6. bis 31.8.)

3. Ergebnisse

3.1 Teilnahmeraten

Die Teilnahmeraten der bundesweiten Fallkontroll-Studie und der KKW-Fallkontroll-Studie sind ausführlich in Kaletsch et al. (1997) dargestellt. Kurz zusammengefaßt, waren dem Kinderkrebsregister für den entsprechenden Diagnosezeitraum 1.504 Fälle mit Leukämie bekannt. Von diesen Familien konnten 1.471 kontaktiert werden, 1.236 (84,0%) davon schickten den Elternfragebogen an das Studienzentrum in Mainz zurück. Nach genauer Prüfung aller Einschlußkriterien wurden die Daten zu 1.184 (80,5%) Leukämiefällen in die Analysen einbezogen. Von den insgesamt 3.886 angeschriebenen Kontrollfamilien schickten 2.746 (70,7%) den Fragebogen zurück. Die Analysen basierten nach Prüfung der Ein-/Ausschlußkriterien (s.a. 2.2) auf den Angaben von 2.588 (66,6%) Kontrollfamilien. Für die EMF II-Studie wurden davon 847 Fallfamilien und 2.127 Kontrollfamilien um Teilnahme gebeten, da Teilnehmer, die bereits an den EMF-Studien in Niedersachsen und Berlin (Michaelis et al., 1998) teilgenommen hatten, nicht erneut in die Studie aufgenommen wurden, und der Diagnosezeitraum gegenüber den Originalstudien weiter eingeschränkt wurde (Stichtag ab 1.1.1990). Aus dieser Studienpopulation wurden weitere 64 Fälle und 86 Kontrollen ausgeschlossen, deren am längsten bewohnter Wohnort entweder im Ausland lag oder die während des Interviews keine Angaben zur Wohnortanamnese machten. Wie Tabelle 3.1.1 zeigt, lag die Antwortrate für die EMF II-Studie bei 66,4% für die Fälle und 64,6% für die Kontrollen. Die Antwortraten gemessen an der Gesamtstudie liegen folglich bei 55,8% für die Familien mit leukämiekranken Kindern ($=84,0\%*66,4\%$) und 45,7% für die Kontrollfamilien ($=70,7\%*64,6\%$).

Tabelle 3.1.1. Antwortraten der EMF II-Studie

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
Ausgangsstudienpopulation	847		2.127	
- am längsten bewohnte Wohnung im Ausland	20		22	
- am längsten bewohnte Wohnung nicht angegeben	44		64	
Potentielle Teilnehmer	783	100,0	2.041	100,0
- keine Messung (s.a. Tabelle 3.1.2.)	263		722	
Teilnahmerate	520	66,4	1.319	64,6

Insgesamt konnte die am längsten bewohnte Wohnung zu 783 Fallfamilien und 2.041 Kontrollfamilien übermittelt werden. Darunter waren 30 Fallfamilien und 79 Kontrollfamilien, bei denen die am längsten bewohnte Wohnung nicht eindeutig war, weil z.B. ein zum Zeitpunkt der Diagnose zweijähriges Kind jeweils etwa für ein Jahr in einer der beiden Wohnungen lebte. Für diese 109 Familien ergaben sich insgesamt 111 weitere relevante Adressen (eine Familie lebte für gleichlange Zeiträume in vier verschiedenen Wohnungen), so daß sich die Zahl der übermittelten Adressen auf 2.935 summierte. Für die 109 Familien mit mehreren relevanten Adressen konnte für 66 Familien zumindest eine Messung in einer der relevanten Wohnungen durchgeführt werden, für 13 Familien wurden Messungen in beiden relevanten Wohnungen durchgeführt und für 12 dieser 13 Familien war somit trotz eines Wohnungswechsels der gesamte Zeitraum zwischen Geburt und Diagnose durch eine Messung abgedeckt. Es konnten bei 1.082 von 2.935 Adressen keine Messungen durchgeführt werden. Die Ausfälle verteilten sich hierbei auf Ausfälle bei der Nachmieterrecherche in Mainz und auf Ausfälle bei der Planung und Durchführung der Meßphase durch den Forschungsverbund Elektromagnetische Verträglichkeit biologischer Systeme. Die Ausfälle verteilten sich wie folgt:

Nachmieterrecherche (Mainz)		
- Nachmieter verweigert Teilnahme	86	7,9%
- Nachmieter nicht recherchierbar	119	11,0%
- Nachmieter spricht kein deutsch	19	1,8%
- Wohnung/Haus steht leer, existiert nicht mehr	57	5,3%

Meßphase (Braunschweig)

- Teilnehmer/Nachmieter verweigert Messung	461	42,6%
- Adresse nicht auffindbar, nicht relevant	146	13,5%
- Teilnehmer/Nachmieter telefonisch nicht erreichbar	99	9,1%
- Wohnung/Haus umgebaut, renoviert, leerstehend	65	6,0%
- offene Adressen (zu abgelegen, zeitlich nicht mehr erreicht)	30	2,8%

Wie aus der Aufstellung ersichtlich ist, sind mehr als die Hälfte aller Ausfälle Absagen. Dies liegt vor allem in der hohen Anzahl von Nachmieterfamilien¹ begründet, d.h. Familien, in deren Wohnung eine Messung durchzuführen war, die aber nicht Teilnehmerfamilie der bundesweiten – bzw. KKW-Fallkontroll-Studie waren. In den 2.935 für Messungen relevanten Wohnungen wohnten in 949 Nachmieterfamilien (32,3%). Zu Beginn der Studie war bereits ein Nachmieteranteil von fast 20% bekannt, die anderen Teilnehmerfamilien der Originalstudien verzogen entweder zwischen dem Zeitpunkt der Elternbefragung und dem Beginn der EMF II-Studie oder während der Studiendurchführung. Bei den Teilnehmeraten bestand ein deutlicher Unterschied zwischen Familien der Originalstudien und Nachmietern: während von 1.986 Studienteilnehmern immerhin 1.479 (74,5%) auch mit der Messung einverstanden waren, nahmen nur 356 von 949 Nachmietern an der Meßaktion teil (37,5%). Bedauerlicherweise wurde von einigen Familien der Meßtermin erst abgesagt, als die Meßtechniker bereits vor der Wohnungstür standen. 86 Verweigerungen gab es bereits während der telefonischen Nachmieterrecherche in Mainz, so daß die Braunschweiger Kollegen gebeten wurden, diese Adresse nicht in ihren Planungen zu berücksichtigen.

Bei fast 25% aller Ausfälle handelte es sich um nicht recherchierbare Nachmieter und Adressen. Dies war teilweise auf unzureichende Angaben auf dem Elternfragebogen zurückzuführen (z.B. Wohnblocks ohne Angabe der Etage, auf der die Familie wohnte), aber auch auf fehlerhafte Angaben z.B. bei der Hausnummer. In einigen Wohnungen ergab es sich aus dem Kontakt mit den jetzigen Mietern, daß die Teilnehmerfamilie nie dort gewohnt haben kann. In Einzelfällen konnte der Kontakt mit den Teilnehmerfamilien noch einmal hergestellt werden, um die Wohnortanamnese zu überprüfen. In anderen Fällen gelang eine Korrektur der Adresse über eine Recherche bei den Einwohnermeldeämtern.

Leerstehende Wohnungen oder Häuser wurden nicht in die Meßaktion einbezogen. Es ist davon auszugehen, daß das dort gemessene Feld nicht für eine Situation repräsentativ ist, in der die Wohnung bewohnt wird. Wohnungen, aus denen sich beim Kontakt mit den Bewohnern herausstellte, daß sie nach dem Diagnose- bzw. Referenzdatum in der Elektrik grundlegend saniert oder renoviert wurden, wurden ebenso nicht in der Meßphase berücksichtigt wie Wohnungen, wo die Familien angaben, daß nach Diagnose- bzw. Referenzdatum Freileitungen in Hausnähe deinstalliert wurden. Beim letzteren handelt es sich jedoch um sehr wenige Einzelfälle.

Insgesamt konnten 1.853 Messungen im Rahmen der EMF II-Studie durchgeführt werden. Davon wurden 18 Messungen wegen Gerätedefekten, Fehlmessungen oder Fehlaufstellungen des Meßgerätes herausgenommen, so daß 1.835 korrekte Messungen übrig blieben. Diese Zahl weicht etwas von den 1.841 genannten Messungen aus dem Abschlußbericht der Meßphase ab (Grigat et al., 2000)². Dies liegt einerseits an der im Rahmen der EMF II-Studie durchgeführten Messungen für Teilnehmer der Studien in Niedersachsen und Berlin, die der Klärung offener Fragen aus den Vorgängerstudien dienten. Andererseits wurden allerdings 3 Messungen in die EMF II-Studie aufgenommen, die nicht im Rahmen dieser Meßphase durchgeführt wurden. Hierbei handelt es sich um Teilnehmer einer Cluster-Untersuchung in Hamburg-Bergedorf, die Anfang 1996 stattfand. Manche Teilnehmer der Cluster-Untersuchung waren gleichzeitig Teilnehmer der bundesweiten Fallkontroll-Studie. Im Rahmen der Cluster-Untersuchung wurden Messungen des häuslichen Magnetfeldes nach dem Meßprotokoll der EMF II-Studie durchgeführt, ebenfalls vom Forschungsverbund Elektromagnetische Verträglichkeit biologischer Systeme. Demzufolge war eine Integration der Meßdaten in die EMF II-Studie

¹ als Nachmieterfamilien werden Familien bezeichnet, die zum Zeitpunkt der Messung Besitzer oder Mieter einer Wohnung oder eines Hauses waren, in dem der Studienteilnehmer vor dem Diagnose- bzw. Referenzdatum am längsten gewohnt hat

² aus diesen 1.841 Messungen wurden 9 Messungen heraus- (8x Messung für Vorgängerstudien, 1x defekte Meßwerte-Datei (erst bei der Auswertung identifiziert)) und 3 (Cluster-Untersuchung) hereingenommen

unproblematisch und es wurde entschieden, die Familien nicht mit einer erneuten Messung zu behelligen.

Von 1.835 Messungen gingen 1.815 Messungen in die Auswertungen ein. Von den 20 aus der Datenmenge herausgenommenen Messungen handelt es sich um 13 gemittelte Mehrfachmessungen für Teilnehmerfamilien mit mehreren relevanten Wohnungen (s.o.), 6 Messungen in Wohnungen, bei denen es sich erst nach der Messung herausstellte, daß es sich nicht um die am längsten bewohnte Wohnung des Teilnehmers handelte, und eine Messung, die wegen der Nähe zu einer Meßadresse und der freien Gerätekapazität zusätzlich in einer vom Kind ein Jahr vor Diagnosestellung bewohnten Wohnung durchgeführt wurde. In Tabelle 3.1.2 sind die Unterschiede zwischen den insgesamt durchgeführten Messungen und den für die Auswertung relevanten Messungen noch einmal zusammengefaßt dargestellt.

Tabelle 3.1.2. Relevante und nicht relevante Messungen der EMF II-Studie

	N	%
Verfügbare Meßadressen	2.935	100,0
Nicht-durchgeführte Messungen	1.082	
- davon Absagen	547	
- davon nicht auffindbare Adresse / niemand erreicht / kein Deutsch	383	
- davon Wohnung leerstehend / nicht mehr vorhanden	122	
- davon Wohnung zu ablegen / kein Termin vor Studienende	30	
Durchgeführte Messungen	=1.853	63,1
Fehlmessungen	18	
- davon Gerätedefekt (Meßabbruch, Computerfehler)	8	
- davon Abbruch Messung von Teilnehmer gewünscht	3	
- davon fehlerhafte Aufstellung des Gerätes (Meßartefakt)	7	
Korrekt durchgeführte Messungen	=1.835	62,5
Irrelevante Messungen und Mehrfachmessungen	20	
- davon Messungen an falscher Adresse	6	
- davon zusätzliche Messung in Wohnung bei Diagnose	1	
- davon Messungen in mehreren Wohnungen für einen Teilnehmer	13	
Messungen in Analysemenge	=1.815	61,8

Tabelle 3.1.3. Datenmengen für verschiedene Wohnzeiträume

Wohnung	n	%	Fälle (n)	Kontrollen (n)
vor Diagnosestellung bzw. vor dem Referenzdatum am längsten bewohnte Wohnung	1.815	100,0	514	1.301
ein Jahr vor Diagnosestellung bzw. vor dem Referenzdatum bewohnte Wohnung	1.721	94,8	495	1.226
zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes bewohnte Wohnung	1.362	75,0	386	976
den gesamten Zeitraum zwischen Geburt und Diagnose bewohnt (bzw. in Wohnungen für den gesamten Zeitraum zwischen Geburt und Diagnose wurde eine Messung durchgeführt)	1.253	69,0	349	904

Für explorative Analysen wurden drei weitere Datenmengen abgeleitet, die andere möglicherweise ätiologisch relevante Zeiträume betrachteten als die vor Diagnosestellung am längsten bewohnte Wohnung. Teilmenge 1 umfaßt diejenigen Wohnungen, die vom Kind ein Jahr vor Diagnosestellung bzw. vor dem Referenzdatum bewohnt wurden. Teilmenge 2 enthält Wohnungen, in denen die Familie zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes lebte. Teilmenge 3 umfaßt Wohnungen derjenigen Teilnehmer,

die den gesamten Zeitraum zwischen Geburt und Diagnose- bzw. Referenzdatum in derselben Wohnung lebten und zusätzlich derjenigen Teilnehmer, für die in allen zwischen Geburtsdatum und Diagnose- bzw. Referenzdatum bewohnten Wohnungen Messungen durchgeführt werden konnten (n=12, s.o.). Eine Übersicht über die Fallzahlen dieser Auswertemengen gibt Tabelle 3.1.3.

3.2 Magnetfeldverteilungen

Die Analyse der Meßwerte gibt eine Übersicht über Magnetfeldverteilungen in deutschen Haushalten, wie sie in unserem Energieverteilungssystem und für unseren Energiekonsum typisch sind. Die Berechnungen der Magnetfeldverteilungen wurden auf Messungen bei Familien der Kontrollgruppe der EMF II-Studie beschränkt. Da Magnetfelder im Verdacht stehen, mit Leukämien im Kindesalter assoziiert zu sein, muß vermutet werden, daß Magnetfeldverteilungen bei Familien der Fallgruppe auch nur repräsentativ für Familien mit an Leukämie erkrankten Kindern sind, nicht jedoch typisch für die Allgemeinbevölkerung. In die folgenden Analysen wurden alle für Kontrollfamilien durchgeführten Messungen als Einzelmessung aufgenommen, d.h. Messungen für einen Teilnehmer in zwei verschiedenen Wohnungen wurden als zwei Messungen betrachtet und nicht zusammengefaßt und auch Messungen in nicht am längsten bewohnten Wohnungen wurden berücksichtigt. Das Untersuchungskollektiv umfaßt 1.314 Messungen. Die Berechnungen der Risikoschätzer hingegen erfolgen teilnehmer- und nicht messungsbezogen und damit liegt hier die Anzahl auswertungsrelevanter Datensätze für die Kontrollgruppe mit 1.301 Datensätzen etwas niedriger (s.a. Tabelle 3.1.3 und Kapitel 3.6).

Die Prävalenz medianer Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$ liegt bei 1,4% (95%-KI: 0,7-2,0%). Sie liegt damit oberhalb der Prävalenz in der Kontrollgruppe der Niedersachsen-Studie (0,9%), aber niedriger als die Prävalenz medianer Magnetfelder der Berliner Kontrollgruppe (West: 3,5%, Ost: 10,3%) (Schüz et al., 2000b). Eine detailliertere Aufteilung in Expositions-kategorien zeigt Tabelle 3.2.1 für den Median und den arithmetischen Mittelwert der Messungen über 24 Stunden im Kinderzimmer. Die darauffolgende Tabelle 3.2.2 zeigt ausgewählte univariate Statistiken (Mittelwert, 25%-, 50%-, 75%-, 95%-Quantil, Maximum) der gleichen Parameter ergänzt um den Tagwert und den Nachtwert. Es zeigt sich, daß das typische 50 Hz-Magnetfeld in deutschen Haushalten sehr klein ist. Mehr als Dreiviertel aller Haushalte hatte ein medianes Magnetfeld unter $0,05\mu\text{T}$. Während der Nacht ist die Magnetfeldbelastung im Schnitt noch geringer, nur in jedem 20. Haushalt wurden nächtliche Magnetfelder oberhalb $0,11\mu\text{T}$ gemessen.

Tabelle 3.2.1. Magnetfeldverteilungen für Messungen in Wohnungen von Familien mit nicht an Krebs erkrankten Kindern (n=1.314)

	Median		arithmetischer Mittelwert	
	n	%	n	%
< 0,05 μT	1.006	76,6	918	69,9
0,05 - < 0,1 μT	217	16,5	283	21,5
0,1 - < 0,15 μT	49	3,7	58	4,4
0,15 - < 0,2 μT	24	1,8	31	2,4
0,2 - < 0,3 μT	13	1,0	16	1,2
0,3 - < 0,4 μT	2	0,2	5	0,4
0,4 - < 0,5 μT	0	0,0	1	0,1
$\geq 0,5 \mu\text{T}$	3	0,2	2	0,2
$\geq 0,2 \mu\text{T}$	18	1,4	24	1,8

Inwieweit die in den Tabellen 3.2.1 und 3.2.2 dargestellten Magnetfeldverteilungen typisch für die Gesamtheit deutscher Haushalte sind, bleibt zu diskutieren. Die Auswertungen wurden auf die Gruppe der Haushalte von Kontrollfamilien beschränkt, da diese in der epidemiologischen Studie die Allge-

meinbevölkerung repräsentieren. Zu bedenken ist allerdings, daß es sich bei sämtlichen Wohnungen in unserer Studie um Wohnungen handelt, die von Familien mit mindestens einem kleinen Kind bewohnt wurden. Dies hat sicherlich einen Einfluß auf Faktoren wie Wohnungsgröße, Lage der Wohnung und Haustyp, die ihrerseits mit der Magnetfeldverteilung assoziiert sein könnten (s.a. 3.3). Insgesamt ist die hier gezeigte Magnetfeldverteilung vergleichbar mit einer großen Meßstudie des Bundesamtes für Strahlenschutz in Bayern (Brix et al., 1999). Der Anteil im Schnitt über 0,2µT-Exponierter lag hier bei 2,4%. Allerdings umfaßte diese Studie nur Erwachsene und die Messung wurde mit einem Personendosimeter durchgeführt und somit auch von Magnetfeldern am Arbeitsplatz beeinflusst.

Tabelle 3.2.2. Univariate Statistiken ausgewählter Magnetfeldcharakteristika in Wohnungen von Familien mit nicht an Krebs erkrankten Kindern (n=1.314)

	Median µT	arithm. MW ^a µT	Tagwert ^b µT	Nachtwert ^c µT
Mittelwert	0,040	0,046	0,044	0,035
Standardabweichung	0,047	0,051	0,050	0,051
25%-Quantil	0,014	0,016	0,016	0,011
Median (50%-Quantil)	0,027	0,031	0,030	0,022
75%-Quantil	0,048	0,055	0,054	0,042
95%-Quantil	0,117	0,136	0,125	0,110
Maximum	0,682	0,624	0,708	1,061

^a MW=Mittelwert, ^b Median zwischen 6 und 22 Uhr, ^c Median zwischen 22 und 6 Uhr

Für die Bewertung eines möglichen Leukämierisikos für Kinder auf Populationsniveau wurde ein Schätzer der Prävalenz von Magnetfeldern über 0,2µT von 1,4% auf Basis des Medians der 24h-Messung gewonnen, dessen 95%-Konfidenzintervall von 0,7% bis 2,0% reicht. Auf der Basis des im Durchschnitt etwas höheren arithmetischen Mittelwerts der gleichen Messung wurde eine Prävalenz von 1,8% (95%-KI: 1,1-2,6%) ermittelt; diese Prävalenz kann geeigneter mit den Ergebnissen von Studien in den USA und Kanada verglichen werden (London et al., 1991; Linet et al., 1997; McBride et al., 1999). Dort lag die Prävalenz zwischen fünf- und zehnfach höher als in der deutschen Studie. Gründe können Unterschiede im Energieverteilungssystem, beim Pro-Kopf-Energieverbrauch oder bei den Erdungsmethoden sein. Vergleichbar ist die für Deutschland ermittelte Prävalenz mit der einer neueren britischen Studie (UKCCSI, 1999). In dieser wurde eine Prävalenz von 2% für das gesamte Studienkollektiv ermittelt. Die aus den Magnetfeldverteilungen gewonnenen Schätzer der Prävalenz können zur Berechnung attributabler Risiken herangezogen werden (s.a. 4.3).

3.3 Untersuchung von Faktoren auf ihre Assoziation mit häuslichen Magnetfeldexpositionen („Prädiktorenanalysen“)

In den Prädiktorenanalysen wurden für verschiedene Faktoren untersucht, ob sie mit einem Auftreten von häuslichen Magnetfeldern von durchschnittlich über 0,2µT assoziiert sind. In Korrespondenz zu den epidemiologischen Analysen wurde der Median der 24h-Messung im Kinderzimmer als Maß für die Stärke des häuslichen Magnetfeldes verwendet. Wie bei den Magnetfeldverteilungen beschränkten wir die Prädiktorenanalysen auf die Kontrollgruppe der Studie (n=1.314; s.a. 3.2). Tabelle 3.3.1 zeigt die univariaten Analysen potentieller Einflußgrößen adjustiert nach der Jahreszeit der Messung. Die Stärke der Assoziation wird als Odds Ratio (OR) mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) dargestellt.

Der Charakter der Wohngegend wurde von den Meßteams anhand der in Tabelle 3.3.1 dargestellten Kategorien beschrieben. Der Urbanisierungsgrad des Wohnortes beruht auf einer 17-stufigen Einteilung der deutschen Gemeinden durch die Bundesforschungsanstalt für Landeskunde und Raumordnung, die für Auswertungszwecke in die Kategorien ländlich, gemischt und städtisch umgesetzt wurde. Der Sozialstatus der Familie beruht auf deren Nettoeinkommen und dem höchsten Schul-

abschluß der Eltern (s.a. 2.4). Die Verkehrsdichte wurde zum Zeitpunkt der Messung von den Meßteams nach drei verschiedenen Vorgaben erhoben. Als Schätzer der Verkehrsdichte wurden die Anzahl der Spuren und die Entfernung zum Haus notiert, ebenso der Typ der Straße in den Kategorien „wenig befahrene Straße“, „Hauptstraße im Dorf“, „innerstädtischer Verkehr“, „Einfallstraße“, „Bundesstraße“ und „Autobahn“. In Anlehnung an den Elternfragebogen der bundesweiten bzw. KKW-Fallkontroll-Studie charakterisierten auch die Meßteams die nahegelegene Straße nach dem Verkehrslärm. Für die Prädiktorenanalysen sind die Angaben zur Verkehrsdichte zweckmäßig, da sie zur gleichen Zeit erhoben wurden wie die Magnetfeldexposition.

Im Gegensatz zu unserer EMF-Studie in Niedersachsen (Schüz, 1997) war die gemessene Magnetfeldstärke im Kinderzimmer mit der Jahreszeit der Messung assoziiert, wobei die Durchschnittswerte im Winter am höchsten und im Sommer am niedrigsten waren. Die Durchschnittswerte in Frühjahr und Herbst lagen dazwischen und unterschieden sich kaum. Der Kruskal-Wallis-Test ergab einen p-Wert $<0,01$. Mediane Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$ traten zwar ebenfalls in den Wintermonaten häufiger auf, der Unterschied zu den Sommermonaten war aber nicht statistisch signifikant (χ^2 -Test: $p=0,14$). Dennoch wurden in den Prädiktorenanalysen die entsprechenden Odds Ratios nach der Jahreszeit der Messung adjustiert.

Tabelle 3.3.1 zeigt eine ausgeprägte Assoziation zwischen dem Auftreten von Magnetfeldern oberhalb $0,2\mu\text{T}$ und dem Haustyp, wobei höhere Magnetfelder in Mehrfamilienhäusern häufiger sind. Während nur in jedem 200. Einfamilienhaus das mittlere Magnetfeld über $0,2\mu\text{T}$ lag (0,5%), war dies etwa in jedem 17. Mehrfamilienhaus (>10 Parteien) der Fall (6,0%). Magnetfelder über $0,2\mu\text{T}$ wurden auch häufiger für Familien der niedrigsten Einkommensklasse gemessen, wobei hier das Alter des Hauses der ausschlaggebende Faktor gewesen sein könnte. Dieses wurde zwar nicht systematisch erfaßt, die entsprechenden Feldquellen sind allerdings ein Hinweis darauf (veraltete elektrische Installation oder Dachanschluß einer Niederspannungsfreileitung). Eine Assoziation zeigt sich auch zwischen der Magnetfeldexposition und den Schätzern der Verkehrsdichte, wobei der Zusammenhang vor allem auf dem Stadtverkehr beruht. Andere potentielle Prädiktoren waren nicht oder nur schwach mit den häuslichen Magnetfeldern assoziiert.

In multivariaten Analysen, d.h. bei gleichzeitiger Berücksichtigung mehrerer Faktoren, zeigt sich der Haustyp als stärkster Prädiktor. Zugleich bleiben allerdings die niedrigste Einkommensklasse sowie der innerstädtische Verkehr oder die vielbefahrene Straße nach Lärmkategorisierung statistisch signifikante Einflußfaktoren. Die stärksten Veränderungen zeigen sich für die Faktoren „Innenstadt“ (Charakter der Wohngegend) und „städtisch“ (Urbanisierungsgrad), für die bei univariater Betrachtung noch höhere Odds Ratios beobachtet wurden, die im multivariaten Fall allerdings niedriger als Eins waren. Schwächer wurde auch die Assoziation mit dem Sozialstatus oder den höheren Einkommensklassen, was auf die Korrelation der sozialen Faktoren mit dem Haustyp zurückzuführen ist. So wohnen in den städtischen Gebieten Familien mit höherem Nettoeinkommen häufiger in Häusern mit weniger Wohnparteien. In ländlichen Gebieten ist diese Tendenz jedoch weniger ausgeprägt. Bei gleichzeitiger Betrachtung des Haustyps, des Familieneinkommens und der Verkehrsdichte (Typ I) im multiplen logistischen Regressionsmodell ergeben sich statistisch signifikante Odds Ratios für Mehrfamilienhäuser mit 3-10 Parteien (OR 5,6; 95%-KI: 1,1-27,6), Mehrfamilienhäuser mit mehr als 10 Parteien (OR 12,5; 95%-KI: 1,9-82,5), ein Familieneinkommen unter 2000 DM pro Monat (OR 6,1; 95%-KI: 1,5-25,6) und eine vielbefahrene Straße mit 2 oder mehr Spuren in 200m Entfernung oder weniger zur Wohnung (OR 3,3; 95%-KI: 1,1-10,4).

Die Prädiktorenanalysen bestätigen das Ergebnis der Niedersachsen-Studie (Michaelis et al., 1997), daß Magnetfelder über $0,2\mu\text{T}$ in Mehrfamilienhäusern häufiger vorkommen als in Ein- oder Zweifamilienhäusern. Weitere Assoziationen zeigen sich mit einem geringen Nettoeinkommen der Eltern und einem hohen Verkehrsaufkommen in Hausnähe vorbeiführender Straßen im Stadtverkehr, wobei diese Zusammenhänge nicht allein durch den Haustyp erklärbar sind. Alle diese Faktoren sind bei den Risikoanalysen als mögliche Störfaktoren in Betracht zu ziehen. Als Störfaktor fallen sie dann ins Gewicht, wenn sich zusätzlich zur Assoziation mit der Magnetfeldexposition herausstellt, daß sie in der Fall- und Kontrollgruppe unterschiedlich häufig beobachtet wurden.

Tabelle 3.3.1. Prädiktorenanalysen

Prädiktor	n<0,2µT	n≥0,2µT	OR	95%-KI
Haustyp				
Einfamilienhaus, Bauernhof	565	3	1.0	-
Zweifamilienhaus, Reihenhaushaus	400	4	1.9	0.4-8.3
Mehrfamilienhaus (3-10 Parteien)	284	8	4.8	1.3-18.4
Mehrfamilienhaus (>10 Parteien)	47	3	11.3	2.2-58.0
Charakter der Wohngegend				
Dorf	550	7	1.0	-
Kleinstadt, Vorort	595	6	0.8	0.3-2.3
Innenstadt	151	5	2.4	0.8-7.8
Urbanisierungsgrad des Wohnortes				
Ländlich	371	4	1.0	-
Gemischt	442	4	0.8	0.2-3.1
Städtisch	483	10	1.6	0.5-5.2
Sozialstatus der Familie				
Normal	875	13	1.0	-
Hoch	421	5	0.8	0.3-2.2
Durchschnittliches Familiennettoeinkommen				
<2.000 DM / Monat	40	3	5.7	1.4-22.7
2.000-<4.000 DM / Monat	583	8	1.0	-
4.000-<6.000 DM / Monat	418	4	0.7	0.2-2.2
≥6.000 DM / Monat	171	1	0.4	0.1-3.3
Verkehrsdichte (Typ I)				
<2 Spuren; ≥2 Spuren >200m	1.106	13	1.0	-
≥2 Spuren ≤200m	104	5	3.8	1.3-11.1
Verkehrsdichte (Typ II)				
Niedrig	657	3	1.0	-
Hauptstraße im Dorf	141	3	3.9	0.8-20.0
innerstädtischer Verkehr	261	10	7.8	2.1-28.9
Autobahn, Bundesstraße	202	1	1.0	0.1-10.0
Verkehrsdichte (Typ III)				
wenig Lärm durch Verkehr	663	3	1.0	-
viel Lärm durch Verkehr	613	15	4.9	1.4-17.3

Trotz der teilweise sehr hohen Odds Ratios ist die Aussagekraft der Prädiktorenanalysen begrenzt, da sie auf nur 18 Wohnungen mit Magnetfeldern über 0,2µT basieren. Dies führt nicht nur zu einer gewissen statistischen Unsicherheit, die in den weiten Konfidenzintervallen sichtbar wird, sondern schränkt auch die Möglichkeiten für multivariate Analysen und hier insbesondere die Aufdeckung von Interaktionen zwischen Faktoren ein. Auch sind die Möglichkeiten bei der Suche nach Wohnungen mit möglicherweise überdurchschnittlich höheren Magnetfeldern begrenzt. Aus den Prädiktorenanalysen ergibt sich, daß Wohnungen in Wohnblocks an städtischen Hauptstraßen mit älterer elektrischer Installation am häufigsten eine höhere Magnetfeldbelastung aufweisen. Allerdings sind Magnetfelder oberhalb 0,2µT derart selten, daß auch in der überwiegenden Mehrzahl von Wohnungen des genannten Typs die Magnetfeldbelastung nicht von einem üblichen Hintergrundfeld abweicht.

3.4 Feldquellen

Ein Ziel der sehr aufwendigen Meßmethodik der EMF II-Studie war die Identifikation von Feldquellen, die für Magnetfelder über 0,2µT verantwortlich waren. In den vorangegangenen Studien in Niedersachsen und Berlin (Michaelis et al., 1997; Michaelis et al., 1998) zeigte sich, daß die Feld-

quellen meist im häuslichen Bereich zu finden waren, nämlich vorwiegend Steigleitungen in Mehrfamilienhäusern oder veraltete Elektroinstallationen. Nur 3 der 17 medianen Magnetfelder über $0,2\mu\text{T}$ waren auf Hochspannungsleitungen zurückzuführen. Tabelle 3.4.1 zeigt die Unterteilung nach Feldquellen für die EMF II-Studie. Basis dieser Analysen sind alle 1,835 Messungen (s.a. 3.1)¹. Diese Menge umfaßt sowohl Messungen in Wohnungen von Fallfamilien als auch Kontrollfamilien.

Tabelle 3.4.1. Feldquellenanalysen

Feldquelle	Gesamt		A ^a	B ^b
	n	%	N	n
Außenquellen	21	75		
Hochspannungsfreileitungen (123-420 kV)	8	29	5/3	4/4
Niederspannungseinrichtungen (380 V) ^c	9	32	5/4	2/7
Erdkabel (380 V)	4	14	1/3	1/3
Innenquellen	7	25		
Steigleitungen/Elektroinstallationen	6	21	3/3	3/3
Elektrische Geräte ^d	1	4	1/0	0/1

^a Spalte A zeigt den Vergleich von Einfamilienhäusern, Zweifamilienhäusern, Reihenhäusern und Bauernhöfen (erste Zahl) gegenüber Mehrfamilienhäusern (ab 3 Parteien) und Wohnblocks

^b Spalte B zeigt den Vergleich von Wohnungen von Fallfamilien (erste Zahl) gegenüber Wohnungen von Kontrollfamilien

^c Feldquellen sind Dachständer (6x, d.h. Anschluß der Niederspannungsfreileitung auf dem Hausdach) oder Versorgungsleitungen für an der Hauswand angebrachte Straßenbeleuchtungen (3x)

^d Feldquelle: festinstallierter Radiowecker am Bettende

Hochspannungsleitungen, die in vielen Studien als ausschließliche Feldquelle betrachtet wurden, waren in unserer Studie für weniger als ein Drittel aller Magnetfelder oberhalb $0,2\mu\text{T}$ verantwortlich. In keiner Wohnung, die weiter als 50m von einer Hochspannungsleitung entfernt war, war ein von dieser Hochspannungsleitung ausgehendes höheres Magnetfeld nachzuweisen. Dies war auch in 32 Wohnungen, die 50 bis 100m von einer Hochspannungsleitung entfernt waren, der Fall. Von den 25 Wohnungen, an denen eine Hochspannungsleitung 50m oder näher vorbeiführte, wurde nur in 8 ein Magnetfeld über $0,2\mu\text{T}$ gemessen, in den anderen 17 Wohnungen lag das mediane Magnetfeld darunter. Dies zeigt, daß Hochspannungsleitungen in Deutschland weit unter ihrer maximalen Auslastung betrieben werden. Dies zeigt ferner, daß die Existenz einer nahe am Haus vorbeiführenden Hochspannungsleitung alleine noch kein Indikator für eine höhere Magnetfeldexposition ist.

In keiner einzigen Wohnung wurde ein Magnetfeld oberhalb $0,2\mu\text{T}$ von einer Mittelspannungsleitung (10-60 kV), einem Transformator oder einem Umspannwerk verursacht. Dies war der Fall, obwohl 23 Mittelspannungsfreileitungen 25m oder näher an einem Haus vorbeiführten, 29 Transformatoren 10m oder näher am Haus lagen und bei immerhin 9 Wohnungen in 50m oder näher ein Umspannwerk lag. Niederspannungsfreileitungen selbst waren ebenfalls nie die primäre magnetfeldverursachende Quelle, allerdings führte in 6 Wohnungen der Anschluß der Leitung an die Hausversorgung (die sogenannten „Dachständer“) zu mittleren Magnetfeldern über $0,2\mu\text{T}$. In Einzelfällen war auch ein Erdkabel die magnetfeldverursachende Quelle, obwohl sich bei Kabeln durch die Verdrehung der Leitungen das entstehende Magnetfeld weitgehend aufhebt. Fließt jedoch auf den drei Leitungen ein unterschiedlicher Strom, können über dem Kabel vergleichsweise hohe Magnetfelder nachgewiesen werden, die mit zunehmender Distanz zur Quelle schwächer abfallen als beispielsweise Magnetfelder von Freileitungen. In unserer Studie war dies in 4 von 1,835 Wohnungen der Fall (0,2%), was zeigt, daß es sich um eine Ausnahmesituation handelt.

Wie aus Tabelle 3.4.1 ersichtlich wird, ist das Verhältnis von Außen- zu Innenquellen genau 3:1. Dieses Verhältnis bleibt auch bei einer Betrachtung getrennt nach Haustyp oder nach Fallkontroll-Status der Teilnehmerfamilie erhalten. Die Feldquellenverteilung entspricht in etwa der unserer

¹ Basis der Feldquellenanalyse sind alle 1,835 korrekt durchgeführten Messungen; somit ist Tabelle 3.4.1 nicht direkt vergleichbar mit Tabelle 3.6.1, deren Ergebnisse auf 1,815 Teilnehmerfamilien beruhen

vorangegangenen Studie in Niedersachsen. Im Gegensatz hierzu dominierten in Berlin hausinterne Feldquellen.

3.5 Demographische Analysen

Tabelle 3.5.1 zeigt die Verteilung von Fällen und Kontrollen nach Geschlecht, Alter, Sozialstatus, Familiennettoeinkommen, Urbanisierungsgrad des Wohnortes, Haustyp, der Anzahl der Umzüge zwischen Geburts- und Diagnosedatum bzw. Referenzdatum und nach Studienzugehörigkeit.

Tabelle 3.5.1. Demographische Verteilung von Fällen und Kontrollen

	Fälle (n=514)	Kontrollen (n=1301)	p-Wert
Geschlecht			
Männlich	304 (59,1%)	779 (59,9%)	
Weiblich	210 (40,9%)	522 (40,1%)	0,77
Alter			
0 - 4 Jahre	290 (56,4%)	635 (48,8%)	
5 - 9 Jahre	153 (29,8%)	401 (30,8%)	
10+ Jahre	71 (13,8%)	265 (20,4%)	<0,01
Sozialstatus			
Normal	374 (72,8%)	880 (67,6%)	
Hoch	140 (27,2%)	421 (32,4%)	0,03
Familiennettoeinkommen (pro Monat)			
<2.000 DM	21 (4,2%)	43 (3,5%)	
2.000 – 4.000 DM	299 (59,9%)	584 (47,9%)	
4.000 – 6.000 DM	134 (26,9%)	420 (34,5%)	
> 6.000 DM	45 (9,0%)	171 (14,0%)	<0,01
ohne Angabe	15	83	
Urbanisierungsgrad			
Städtisch	174 (33,9%)	489 (37,6%)	
Gemischt	188 (36,6%)	440 (33,8%)	
Ländlich	152 (29,6%)	372 (28,6%)	0,31
Haustyp			
Einfamilienhaus, Bauernhof	222 (43,2%)	563 (43,3%)	
Zweifamilienhaus, Reihenhause	134 (26,1%)	403 (31,0%)	
Mehrfamilienhaus (3-10 Einheiten)	132 (25,7%)	285 (21,9%)	
Mehrfamilienhaus (>10 Einheiten)	26 (5,1%)	50 (3,8%)	0,09
Anzahl Umzüge zwischen Geburt und Diagnose			
Keiner	344 (66,9%)	895 (68,8%)	
1-2	163 (31,7%)	384 (29,5%)	
≥ 3	7 (1,4%)	22 (1,7%)	0,60
Studienteilnehmer...			
...der bundesweiten Studie	360 (70,0%)	1086 (83,5%)	
...der KKW-Studie	78 (15,2%)	115 (8,8%)	
...beider Studien	76 (14,8%)	100 (7,7%)	<0,01

Unterschiede in der Verteilung zwischen Fällen und Kontrollen sind vor allem beim Alter, dem Sozialstatus, dem Familiennettoeinkommen und der Studienzugehörigkeit zu sehen. Die Unterschiede in der Verteilung nach Alter und Studie wurden erwartet und liegen im Studiendesign der EMF II-Studie begründet (s.a. 2.2). Während die KKW-Fallkontroll-Studie nur die Diagnosegruppen Leukämie und Non-Hodgkin-Lymphom umfaßte, nahmen an der bundesweiten Fallkontroll-Studie auch Kinder mit soliden Tumoren teil. Kinder mit anderen Diagnosen als akuter Leukämie wurden nicht in die EMF II-Studie eingeschlossen, ihre zugeordneten Kontrollkinder allerdings schon, da für die EMF II-Studie ein Häufigkeitsmatching festgelegt wurde (s.a. 2.4). Folglich entstammen mehr

Kontroll- als Fallkinder der bundesweiten Fallkontroll-Studie und im Durchschnitt sind die Kontrollkinder älter als die Fallkinder, weil die Altersverteilung der Kinder mit soliden Tumoren etwas höher war als die der leukämiekranken Kinder. Dieser Unterschied wird in der Auswertung berücksichtigt, da jedes Altersjahr im logistischen Regressionsmodell ein eigenes Stratum bildet (s.a. 2.4). Darüber hinaus wurden Auswertungen separat für jüngere Kinder (unter 5 Jahren) und ältere Kinder (5 Jahre oder älter) durchgeführt.

Die Unterschiede in der Verteilung nach Sozialstatus und Familiennettoeinkommen liegen im Teilnahmeverhalten an den ursprünglichen Fallkontroll-Studien begründet (Kaletsch et al., 1997). Sie lassen sich vermutlich dadurch erklären, daß erfahrungsgemäß gerade in der Gruppe der Kontrollen eher Familien mit höherem Sozialstatus an Befragungen teilnehmen, wohingegen bei Eltern erkrankter Kinder eine allgemein hohe Bereitschaft zur Unterstützung der Ursachenforschung besteht. Auch in der EMF II-Studie bestand die Tendenz, daß Familien mit höherem Sozialstatus eher zu einer Messung bereit waren. So lag der Anteil von Familien mit höherem Sozialstatus in den Ausgangsstudien bei 24,4% (Fälle) und 28,9% (Kontrollen) und in der EMF II-Studie bei 27,2% (Fälle) und 32,4% (Kontrollen). Im Gegensatz zu den Ausgangsstudien war bei der EMF II-Studie generell eine Tendenz zu einer höheren Teilnehmerate mit höherem Sozialstatus der Familie zu sehen und dies war nicht unterschiedlich für Fälle und Kontrollen. Der Grund hierfür ist, daß bei der EMF II-Studie die meisten Ausfälle aus der Gruppe der Nachmieter stammen, der Anteil Nachmieter für Fälle und Kontrollen allerdings gleich war (s.a. 3.1). Bei den Auswertungen wurde der Sozialstatus generell als mögliche Störgröße berücksichtigt (s.a. 2.4).

Während nur etwa 25% aller Kontrollfamilien in Mehrfamilienhäusern lebten, waren dies mehr als 30% bei den Fallfamilien (Tabelle 3.5.1). Dieser Unterschied ist teilweise durch die Unterschiede in der Verteilung nach Sozialstatus zu erklären. Zwischen der Häufigkeit des Auftretens von Magnetfeldern oberhalb $0,2\mu\text{T}$ und dem Haustyp wurde in den Prädiktorenanalysen (s.a. 3.3) eine starke Assoziation beobachtet. Der Einfluß des Haustyps auf die Risikoschätzer wurde deshalb in weiterführenden Analysen betrachtet.

Die Entscheidung, eine Messung über 24 Stunden nur in der vom Kind vor Diagnosestellung bzw. vor dem Referenzdatum am längsten bewohnten Wohnung durchzuführen, hat Konsequenzen auf den Wohnzeitraum, der durch eine Messung abgedeckt ist. Tabelle 3.5.2 zeigt, wie sich dieses Kriterium nach Fallfamilien und Kontrollfamilien verteilt. Ein Meßzeitraum von 100% bedeutet hierbei, daß die Familie zwischen der Geburt des Kindes und dem Datum der Diagnosestellung bzw. Referenzdatum nur in einer Wohnung wohnte, daß für alle zwischen Geburtsdatum und Diagnose- bzw. Referenzdatum bewohnten Wohnungen eine Messung vorgenommen werden konnte ($n=12$) oder daß die Familie nur wenige Tage vor dem Diagnose- bzw. Referenzdatum oder wenige Tage nach dem Geburtsdatum des Kindes umzog und der Zeitraum somit praktisch 100% war ($n=2$). 3,1% der Fälle und 3,8% der Kontrollen lebten in der am längsten bewohnten Wohnung weniger als 50% des Zeitraums zwischen Geburt und Diagnosestellung bzw. dem Referenzdatum.

Weil die EMF II-Studie erst Ende 1997 begonnen werden konnte, der Diagnosezeitraum aber zwischen 1990 und 1994 lag (s.a. 2.2), ergab sich ein langer Zeitraum zwischen dem Datum der Messung und der ätiologisch relevanten Zeitperiode. Dieser Zeitraum war etwa bei der Hälfte aller Teilnehmer weniger als 5 Jahre. Der Zeitverzug errechnet sich aus der Differenz zwischen dem Meßdatum und dem Datum der Diagnosestellung bzw. dem Referenzdatum. War die Teilnehmerfamilie schon zuvor aus der am längsten bewohnten Wohnung verzogen, errechnet sich der Zeitverzug aus der Differenz zwischen dem Meßdatum und dem Auszugsdatum aus der am längsten bewohnten Wohnung. Tabelle 3.5.2 zeigt die Verteilung des Zeitverzugs getrennt für Fälle und Kontrollen. Die Zeiträume sind für die Fallfamilien im Durchschnitt etwas länger (auch wenn der Unterschied nicht statistisch signifikant ist), was daran liegt, daß mehr Fälle als Kontrollen aus der KKW-Fallkontroll-Studie stammen. Bei der KKW-Fallkontroll-Studie reichte der Diagnosezeitraum bis 1990 zurück, bei der bundesweiten Fallkontroll-Studie bis 1992. Der kürzeste Zeitraum zwischen Messung und relevanter Zeitperiode war 3 Jahre. Für 4 Fälle und 11 Kontrollen lag die Zeitdifferenz bei 10 bis 12 Jahren.

Tabelle 3.5.2. Verteilung zeitlicher Charakteristika der Messung nach Fällen und Kontrollen

	Fälle (n=514)	Kontrollen (n=1301)	p-Wert
Anteil durch Messung abgedeckter Zeitraum ^a			
100%	349 (67,9%)	904 (69,5%)	0,85
≥90% bis <100%	22 (4,3%)	51 (3,9%)	
≥75% bis <90%	46 (8,9%)	113 (8,7%)	
≥50% bis <75%	81 (15,8%)	184 (14,1%)	
<50%	16 (3,1%)	49 (3,8%)	
Zeitraum zwischen Exposition und Messung ^b			
≤ 3 Jahre	73 (14,2%)	160 (12,3%)	0,07
4 Jahre	188 (36,6%)	496 (38,1%)	
5 Jahre	151 (29,4%)	427 (32,8%)	
6 Jahre	44 (8,6%)	119 (9,1%)	
≥ 7 Jahre	58 (11,3%)	99 (7,6%)	

^a entspricht dem Zeitanteil, den die am längsten bewohnte Wohnung im Gesamtzeitraum zwischen dem Geburtsdatum und Diagnosedatum bzw. Referenzdatum bewohnt wurde

^b entspricht dem Zeitraum zwischen dem Meßdatum und dem Diagnose- bzw. Referenzdatum oder dem Meßdatum und dem Datum des Auszugs aus der vor Diagnose- bzw. Referenzdatum vom Kind am längsten bewohnten Wohnung

Einteilung der Leukämien

Tabelle 3.5.3 zeigt die Verteilung der erkrankten Kinder nach Morphologie und Immunphänotyp ihrer Leukämieerkrankung (Ludwig et al., 1993); die im Deutschen Kinderkrebsregister vorliegenden Diagnosedaten umfassen diese Informationen. Der Verteilung ist die korrespondierende Verteilung aus den Ausgangsstudien gegenübergestellt. Der Anteil sonstiger oder nicht näher spezifizierter akuter lymphatischer Leukämien ist etwas niedriger als in den Originalstudien, was daran liegt, daß der Subtyp vor allem bei länger zurückliegenden Fällen nicht bekannt war, alle Kinder mit Diagnosedatum vor 1990 aber aus der EMF II-Studie ausgeschlossen wurden.

Tabelle 3.5.3. Verteilung der leukämischen Subtypen

	EMF II-Studie n (%)		KKW+bundesweite Studie n (%)	
akute lymphatische Leukämie (ALL)	452	(87,9)	1037	(87,6)
prä-prä-B-ALL	18	(3,5)	37	(3,1)
common-ALL (cALL)	297	(57,8)	686	(57,9)
prä-B-ALL	71	(13,8)	121	(10,2)
B-ALL	4	(0,8)	7	(0,6)
T-ALL	47	(9,1)	99	(8,4)
sonstige/keine Angaben	15	(2,9)	87	(7,3)
akute nicht-lymphatische Leukämie (ANLL)	62	(12,1)	147	(12,4)

3.6 Konfirmatorische Analysen

Tabelle 3.6.1 zeigt die Ergebnisse für die a priori definierten Ausgangshypothesen (s.a. 2.1) für zwei bzw. vier Expositionskategorien. Für den Median der 24h-Messung im Kinderzimmer errechnet sich auf der Basis von 9 Fällen (1,8%) und 18 Kontrollen (1,4%) $\geq 0,2\mu\text{T}$ ein adjustiertes Odds Ratio von 1,55, das statistisch nicht signifikant ist. Bei der vierstufigen Expositionseinteilung ist das Odds Ratio für Magnetfelder zwischen 0,1 und $0,4\mu\text{T}$ kaum erhöht. Nur bei 3 Fällen (0,6%) und 3 Kontrollen (0,2%) wurde ein medianes Magnetfeld $\geq 0,4\mu\text{T}$ gemessen. Daraus resultiert ein nominell hohes Odds Ratio von 5,81, dessen extrem weites Konfidenzintervall allerdings die Eins umschließt und die statistische Unsicherheit des Risikoschätzers widerspiegelt. Betrachtet man nur die Magnetfelder während der Nachtphase, so fällt auf, daß im Vergleich zum 24h-Median genau ein Drittel mehr Fälle,

aber auch ein Drittel weniger Kontrollen gegenüber Magnetfeldern $\geq 0,2\mu\text{T}$ exponiert waren. Auf der Basis von 12 exponierten Fällen (2,3%) und 12 exponierten Kontrollen (0,9%) errechnet sich ein Odds Ratio von 3,21. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (p-Wert: $<0,01$) und das 95%-Konfidenzintervall reicht von 1,33 bis 7,80. Bei der vierstufigen Expositions kategorisierung des Nachtwertes ergeben sich Odds Ratios von 1,42 für die Klasse $0,1-<0,2\mu\text{T}$ (p-Wert: 0,13), 2,53 für die Klasse $0,2-<0,4\mu\text{T}$ (p-Wert: 0,09) und 5,53 für die Klasse $\geq 0,4\mu\text{T}$ (p-Wert: 0,03). Der Test auf Trend ist für den Nachtwert statistisch signifikant (p-Wert Test auf Trend: 0,01).

Tabelle 3.6.1. Konfirmatorische Analysen

	$<0,2\mu\text{T}$	$\geq 0,2\mu\text{T}$	$<0,1\mu\text{T}$	$0,1-<0,2\mu\text{T}$	$0,2-<0,4\mu\text{T}$	$\geq 0,4\mu\text{T}$
Median 24h-Messung Kinderzimmer						
Fälle	505	9	472	33	6	3
Kontrollen	1.283	18	1.210	73	15	3
OR (95%-KI) ^a	1,00	1,55 (0,65-3,67)	1,00	1,15 (0,73-1,81)	1,16 (0,43-3,11)	5,81 (0,78-43,2)
Nachtwert (Median 22-6 Uhr)						
Fälle	502	12	468	34	7	5
Kontrollen	1.289	12	1.219	70	8	4
OR (95%-KI) ^a	1,00	3,21 (1,33-7,80)	1,00	1,42 (0,90-2,23)	2,53 (0,86-7,46)	5,53 (1,15-26,6)

^a adjustiertes Odds Ratio unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Geburtsjahr, Sozialstatus, Gebietstyp und Studienzugehörigkeit

Tabelle 3.6.2 zeigt die Risikoschätzer für den arithmetischen Mittelwert der 24h-Messung sowie den Median zwischen 6 und 22 Uhr (Tagwert). Ein Vergleich der Ergebnisse zeigt, daß die auf Basis des arithmetischen Mittelwertes ermittelten Odds Ratios nur geringfügig anders sind als die auf Basis des 24h-Medians errechneten Werte. Zwar sind sowohl mehr Fälle als auch Kontrollen in der hohen Expositions-kategorie $\geq 0,2\mu\text{T}$, das Verhältnis zwischen den beiden Gruppen ist jedoch ähnlich zu dem Verhältnis beim Median. Der Tagwert führt von den vier in Tabelle 3.6.1 dargestellten Expositionsparametern zu den niedrigsten Odds Ratios; bei $\geq 0,2\mu\text{T}$ ist das Odds Ratio mit 1,35 nur moderat erhöht. Der Tagwert ist jedoch nicht Bestandteil der Ausgangshypothesen, sondern soll vor allem den Kontrast zwischen der Exposition am Tage und während der Nacht verdeutlichen. Werden Tagwert und Nachtwert gemeinsam in einem Berechnungsmodell integriert, so verringert sich das Odds Ratio für den Tagwert auf 0,77 (95%-KI: 0,29-2,03), während das Odds Ratio für den Nachtwert auf 3,69 (95%-KI: 1,32-10,3) steigt. Dies unterstreicht, daß sich vor allem die Magnetfeldexposition zwischen 22 und 6 Uhr zwischen Fällen und Kontrollen unterscheidet.

Tabelle 3.6.2. Ergänzung zu den konfirmatorischen Analysen

	$<0,2\mu\text{T}$	$\geq 0,2\mu\text{T}$	$<0,1\mu\text{T}$	$0,1-<0,2\mu\text{T}$	$0,2-<0,4\mu\text{T}$	$\geq 0,4\mu\text{T}$
Arithmetischer Mittelwert 24h-Messung Kinderzimmer						
Fälle	500	14	456	44	11	3
Kontrollen	1.277	24	1.188	89	21	3
OR (95%-KI) ^a	1,00	1,69 (0,83-3,46)	1,00	1,34 (0,90-2,01)	1,45 (0,67-3,14)	5,94 (0,80-44,1)
Tagwert (Median 6-22 Uhr)						
Fälle	504	10	464	40	7	3
Kontrollen	1.279	22	1.196	83	18	4
OR (95%-KI) ^a	1,00	1,35 (0,60-3,07)	1,00	1,32 (0,87-2,02)	1,10 (0,43-2,78)	3,44 (0,59-20,2)

^a adjustiertes Odds Ratio unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Geburtsjahr, Sozialstatus, Gebietstyp und Studienzugehörigkeit

Eine Aufteilung in drei Expositionsstufen mit Kategorien $<0,1\mu\text{T}$, $0,1-<0,2\mu\text{T}$ und $\geq 0,2\mu\text{T}$ bringt im Vergleich zur zweistufigen Unterteilung wenig Veränderungen. Der Vergleich der höchsten mit der niedrigsten Expositionsstufe ergibt für den Median über 24h ein Odds Ratio von 1,56 (95%-KI: 0,66-3,70) und für den Nachtwert von 3,28 (95%-KI: 1,35-7,95; p-Wert: $<0,01$).

Basis der confirmatorischen Analysen sind Messungen für 514 Fallfamilien und 1.301 Kontrollfamilien (insgesamt 1,815 Familien, s.a. 3.1). Trotz der großen Studienpopulation beruhen die Risikoschätzer auf nur wenigen Exponierten, was auch durch die weiten Konfidenzintervalle reflektiert wird. Dies ist insbesondere bei Magnetfeldern $\geq 0,4\mu\text{T}$ der Fall. Alle Odds Ratios der confirmatorischen Analysen wurden mit Hilfe logistischer Regressionsmodelle stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Geburtsjahr berechnet und wurden zusätzlich adjustiert nach dem Gebietstyp (städtisch, gemischt, ländlich), dem Sozialstatus (hoch, normal) und der Studienzugehörigkeit (nur KKW, bundesweit). Der Einfluß der Adjustierungsvariablen ist hierbei gering. Ohne Berücksichtigung der drei Faktoren liegt das Odds Ratio für den Median $\geq 0,2\mu\text{T}$ bei 1,53 und für den Nachtwert $\geq 0,2\mu\text{T}$ bei 3,24. Der Einfluß anderer potentieller Störgrößen ist in Kapitel 3.8 dargestellt. Eine Berechnung separat für beide Ausgangsstudien ist aufgrund der geringen Anzahl Exponierter nur eingeschränkt möglich und soll deshalb nur am Rande skizziert werden. Insgesamt liegen die Odds Ratios getrennt nach Studienzugehörigkeit innerhalb der erwarteten statistischen Variation. Für den Median ist das Odds Ratio bei $\geq 0,2\mu\text{T}$ für die KKW-Studie nominell deutlich höher als für die bundesweite Studie, allerdings beruht die Berechnung für die KKW-Studie nur auf drei Fällen und einer Kontrolle (KKW: OR 3,71 (95%-KI: 0,36-38,7); Bundesweit: OR 1,12 (95%-KI: 0,43-2,91)). Beim Nachtwert $\geq 0,2\mu\text{T}$ sind die Unterschiede zwischen den Studienkomponenten weniger ausgeprägt (KKW: OR 3,50 (95%-KI: 0,63-19,6); Bundesweit: OR 2,07 (95%-KI: 0,77-5,56)). Sowohl für die KKW-Studie als auch die bundesweite Studie steigt die Anzahl exponierter Fälle, wenn statt dem Median über 24h der Median während der Nacht betrachtet wird, nämlich von 3 auf 5 bzw. von 6 auf 7. Die entsprechende Anzahl bei den Kontrollen steigt im KKW-Teil von 1 auf 2 und sinkt im bundesweiten Studienteil von 17 auf 10. Die Zusammenfassung der Studienkomponenten für die EMF II-Studie ist demzufolge gerechtfertigt und unproblematisch. Die ähnlichen Trends in beiden Studienkomponenten kommen durch die mit der Zusammenfassung verbundene Erhöhung der Fallzahl deutlicher zum Ausdruck.

3.7 Subgruppenanalysen

Alter und Geschlecht

Tabelle 3.7.1 zeigt für die Magnetfeldparameter der confirmatorischen Hypothesen (s.a. 2.1) die Risikoschätzer separat für jüngere Kinder und ältere Kinder. In Anlehnung an unsere früheren Studien in Niedersachsen und Berlin wurde die Alterseinteilung mit dem fünften Geburtstag vorgenommen (Michaelis et al., 1998). Die höheren Odds Ratios zeigen sich für die 0-4-jährigen Kinder, wobei das Odds Ratio für den Nachtwert statistisch signifikant erhöht ist (p-Wert: 0,03). Für den Median der 24h-Messung sind bei $\geq 0,2\mu\text{T}$ unter den 0-4-jährigen etwa doppelt so viele Fälle exponiert wie bei den Kontrollen (1,7% zu 0,9%), bei den 5-14-jährigen hingegen ist das Verhältnis gleich (jeweils 1,8%). Daraus ergeben sich adjustierte Odds Ratios von 2,10 für die jüngeren Kinder und 1,20 für die älteren Kinder. Auf Basis des Nachtwertes sind sowohl für die 0-4-jährigen als auch die 5-14-jährigen die Odds Ratios höher als für den Median über 24h. Wie auch im Gesamtkollektiv beobachtet (s.a. 3.6), ist bei beiden Altersgruppen zu sehen, daß nachts die Anzahl exponierter Fälle höher, die Anzahl exponierter Kontrollen hingegen kleiner ist. Für den Nachtwert $\geq 0,2\mu\text{T}$ liegen die Odds Ratios bei 4,48 für die 0-4-jährigen und bei 2,45 für die 5-14-jährigen. Aufgrund der kleinen Anzahl exponierter Kinder wurde auf eine weitere Aufteilung der älteren Kinder in zwei Altersgruppen verzichtet.

Wie aus Tabelle 3.7.1 ersichtlich wird, ist nur ein kleiner Unterschied in den Risikoschätzern zwischen Jungen und Mädchen zu sehen. Sowohl bei den Fällen als auch den Kontrollen sind jeweils mehr Jungen exponiert als Mädchen. Beim Median über 24h sind unter den Jungen 6 Fälle (2,0%) und 12 Kontrollen (1,5%) $\geq 0,2\mu\text{T}$ exponiert, unter den Mädchen sind dies 3 Fälle (1,4%) und 6 Kontrollen (1,1%). Die resultierenden adjustierten Odds Ratios weichen nur wenig voneinander ab und liegen bei 1,57 für die Jungen und 1,45 für die Mädchen. Beim Nachtwert $\geq 0,2\mu\text{T}$ zeigen sich für Jungen wie Mädchen höhere Odds Ratios, die für die Jungen bei 3,44 und die Mädchen bei 2,88 liegen. Auch hier zeigt sich der für das Gesamtkollektiv beobachtete Trend eines höheren Odds Ratios bei nächtlicher Exposition in beiden Gruppen. Sowohl für Jungen wie Mädchen sind mehr Fälle exponiert, wenn statt dem Median über 24h der Median während der Nacht betrachtet wird, bei den Kontrollen ist es genau umgekehrt.

Eine Aufteilung der Exposition in vier Stufen wie in Tabelle 3.6.1 bringt für die Subgruppen nach Alter und Geschlecht nur wenig Erkenntnisse, da die Anzahl exponierter Kinder sehr gering ist und die Konfidenzintervalle der Odds Ratios extrem weit werden. So errechnet sich beim Nachtwert $\geq 0,4\mu\text{T}$ für die 0-4-jährigen zwar ein sehr hohes Odds Ratio von 14,9, das zudem statistisch signifikant ist (p-Wert: 0,04), das Konfidenzintervall reicht allerdings von 1,20 bis 185 und die Berechnungen beruhen auf nur drei exponierten Fällen (1,0%) und einer exponierten Kontrolle (0,2%). Das entsprechende Odds Ratio für die 5-14-jährigen liegt bei 2,62 (95%-KI: 0,30-22,9) und ist statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,38). Aufgrund der statistischen Unsicherheit in den Daten dürfen die nominell sehr hohen Odds Ratios nicht überbewertet werden, allerdings ist zu beobachten, daß im Einklang mit den Analysen des Gesamtkollektivs (s.a. 3.6) für beide Altersgruppen und beide Geschlechter die Odds Ratios bei $\geq 0,4\mu\text{T}$ höher liegen als die bei einem Cutpoint von $\geq 0,2\mu\text{T}$.

Tabelle 3.7.1. Analysen nach Alter und nach Geschlecht

	nur 0-4-jährige		nur 5-14-jährige	
	<0,2 μT	$\geq 0,2\mu\text{T}$	<0,2 μT	$\geq 0,2\mu\text{T}$
Median 24h-Messung Kinderzimmer				
Fälle	285	5	220	4
Kontrollen	629	6	654	12
OR (95%-KI) ^a	1,00	2,10 (0,59-7,40)	1,00	1,20 (0,35-4,12)
Nachtwert (Median 22 bis 6 Uhr)				
Fälle	283	7	219	5
Kontrollen	631	4	658	8
OR (95%-KI) ^a	1,00	4,48 (1,20-16,7)	1,00	2,45 (0,70-8,58)
	nur Jungen		nur Mädchen	
Median 24h-Messung Kinderzimmer				
Fälle	298	6	207	3
Kontrollen	767	12	516	6
OR (95%-KI) ^a	1,00	1,57 (0,53-4,68)	1,00	1,45 (0,35-6,04)
Nachtwert (Median 22 bis 6 Uhr)				
Fälle	296	8	206	4
Kontrollen	771	8	518	4
OR (95%-KI) ^a	1,00	3,44 (1,10-10,8)	1,00	2,88 (0,69-12,0)

^a adjustiertes Odds Ratio unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Geburtsjahr, Sozialstatus, Gebietstyp und Studienzugehörigkeit

Leukämischer Subtyp

In Tabelle 3.7.2 sind die an einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) erkrankten Kinder der Gesamtheit aller Kontrollen gegenübergestellt. Die adjustierten Odds Ratios liegen für ALL separat etwas höher als für alle Leukämietypen zusammen. Bedeutsame Unterschiede sind allerdings nicht festzustellen. Auf der Basis von 9 exponierten Fällen (2,0%) und 18 exponierten Kontrollen (1,4%) ergibt sich für den Median über 24h $\geq 0,2\mu\text{T}$ ein statistisch nicht signifikant erhöhter Risikoschätzer von 1,81 (p-Wert: 0,18). Beim Nachtwert $\geq 0,2\mu\text{T}$, hier sind 11 Fälle (2,4%) und 12 Kontrollen (0,9%) exponiert, ist die Erhöhung des Odds Ratios statistisch signifikant (p-Wert: <0,01), die Stärke der Assoziation ist 3,36. Aus Tabelle 3.7.2 geht auch hervor, daß alle 9 auf Basis des Medians über 24h erkrankten Kinder eine ALL hatten, kein an einer anderen Leukämieform erkranktes Kind (n=62) war gegenüber einem 24h-Median $\geq 0,2\mu\text{T}$ exponiert. Beim Nachtwert $\geq 0,2\mu\text{T}$ hatten 11 Kinder eine ALL und nur ein Kind eine akute myeloische Leukämie (AML).

Tabelle 3.7.2. Analysen nach leukämischem Subtyp

	<0,2 μ T	\geq 0,2 μ T	<0,1 μ T	0,1-<0,2 μ T	0,2-<0,4 μ T	\geq 0,4 μ T
nur ALL						
Median 24h-Messung Kinderzimmer						
Fälle	443	9	417	26	6	3
Kontrollen	1283	18	1210	73	15	3
OR (95%-KI) ^a	1,00	1,81 (0,76-4,34)	1,00	1,04 (0,64-1,70)	1,36 (0,50-3,69)	6,24 (0,85-45,8)
Nachtwert (Median 22-6 Uhr)						
Fälle	441	11	411	30	6	5
Kontrollen	1289	12	1219	70	8	4
OR (95%-KI) ^a	1,00	3,36 (1,35-8,37)	1,00	1,48 (0,92-2,39)	2,49 (0,80-7,73)	6,19 (1,29-29,7)

^a adjustiertes Odds Ratio unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Geburtsjahr, Sozialstatus, Gebietstyp und Studienzugehörigkeit

Aufgrund der geringen Anzahl exponierter Kinder wird auf eine Aufteilung in Subtypen der ALL (s.a. Tabelle 3.5.2) verzichtet. Eine Berechnung von Odds Ratios separat für die an AML erkrankten Kinder ist ebenfalls nicht sinnvoll. Für kein Kind mit AML wurde ein 24h-Median \geq 0,2 μ T gemessen. Allerdings umfaßte diese Diagnosegruppe nur 62 Kinder, so daß auch statistisch gesehen nur 1,1 Fälle in dieser Erkrankungsgruppe erwartet wurden. Beim Nachtwert \geq 0,2 μ T hatte ein Kind eine AML gegenüber 1,4 erwarteten Fällen.

Zeitpunkt der Exposition

Wie in Kapitel 2.1 eingeführt, wurde in der EMF II-Studie die Messung ausschließlich in der vom Kind vor Diagnosestellung bzw. dem Referenzdatum am längsten bewohnten Wohnung durchgeführt. Dies ist im Sinne eines Konzeptes einer lebenslangen kumulativen Exposition, berücksichtigt aber nicht, in welchem Zeitraum vor der Diagnose die Exposition stattgefunden hat. Auch wenn vermutet wird, daß die Zeit zwischen Exposition und Ausbruch der Erkrankung eher kurz ist, ist über die Latenzzeiten von Leukämien im Kindesalter wenig bekannt (Pui, 1995; Little, 1999). In Anbetracht der Unsicherheit über den wirklich ätiologisch relevanten Zeitraum führten wir auch Analysen für andere Wohnzeiträume durch. Tabelle 3.7.3 zeigt die adjustierten Odds Ratios für die Subgruppe derjenigen Kinder, bei denen die am längsten bewohnte Wohnung gleichzeitig die ein Jahr vor Diagnosestellung bewohnte Wohnung war, und für diejenigen Familien, die zum Zeitpunkt der Geburt bereits in der insgesamt am längsten bewohnten Wohnung lebten. Die Odds Ratios weichen nur wenig von den in Tabelle 3.6.1 für die Hauptfragestellung gezeigten Risikoschätzern ab, sind in der Regel sogar etwas höher. Aufgrund der kleineren Studienpopulation sind die Konfidenzintervalle allerdings noch weiter. Daß diese Unterschiede zwischen der am längsten bewohnten Wohnung und der ein Jahr vor Diagnosestellung bewohnten Wohnung eher gering sind, kommt nicht unerwartet. In knapp 95% aller ein Jahr vor Diagnosestellung bewohnten Wohnungen wurde eine Messung vorgenommen, da die Wohnung gleichzeitig auch über den längsten Zeitraum zwischen Geburt und Diagnose des Kindes bewohnt wurde (s.a. Tabelle 3.1.3). Also wurde nur für 94 von 1,815 Teilnehmerfamilien in der ein Jahr vor Diagnosestellung bewohnten Wohnung keine Messung durchgeführt. Bei der Seltenheit von Magnetfeldern über 0,2 μ T wäre es in der Tat überraschend, hätten wir mehr als 1-2 Wohnungen mit diesen Feldstärken verpaßt. Ein Einfluß auf die Ergebnisse durch die Betrachtung eines anderen als den von uns gewählten Wohnzeitraum erscheint deshalb unwahrscheinlich.

Für 1.253 aller Teilnehmerfamilien (69,0%) repräsentieren unsere Messungen den gesamten Zeitraum zwischen Geburt und Diagnose bzw. Referenzdatum. Hierbei handelt es sich fast ausschließlich um Familien, die zwischen den beiden Ereignissen nicht umzogen. Für einige wenige Teilnehmer (n=12, s.a. 3.1) wurden Messungen in mehreren Wohnungen durchgeführt, die dann insgesamt den ganzen Zeitraum abdeckten. Für die Subgruppe dieser Teilnehmer, 349 Fälle und 904 Kontrollen, sind die Odds Ratios ebenfalls in Tabelle 3.7.3 dargestellt. Im Vergleich zur Hauptfragestellung (s.a. Tabelle 3.6.1) zeigen sich vor allem Unterschiede beim Nachtwert. Auf der Basis von 10 Fällen (2,9%) und 8

Kontrollen (0,9%) errechnet sich bei einem Nachtwert $\geq 0,2\mu\text{T}$ ein statistisch signifikant erhöhtes Odds Ratio von 4,35 (p-Wert: $<0,01$) mit einem Konfidenzintervall von 1,49 bis 12,8, das noch einmal höher liegt als der Risikoschätzer von 3,21 aus Tabelle 3.6.1. Auch bei der vierstufigen Einteilung des Nachtwertes kommt der Trend noch etwas stärker zum Ausdruck, die Odds Ratios für die Kategorien $0,1-<0,2\mu\text{T}$, $0,2-<0,4\mu\text{T}$ und $\geq 0,4\mu\text{T}$ liegen bei 1,60 (p-Wert: 0,10), 3,07 (p-Wert: 0,07) und 15,6 (p-Wert: 0,03).

Tabelle 3.7.3. Analysen für verschiedene Wohnzeiträume

	$<0,2\mu\text{T}$	$\geq 0,2\mu\text{T}$	$<0,1\mu\text{T}$	$0,1-<0,2\mu\text{T}$	$0,2-<0,4\mu\text{T}$	$\geq 0,4\mu\text{T}$
Wohnung 1 Jahr vor Diagnosestellung bewohnt						
Median 24h-Messung Kinderzimmer						
Fälle	486	9	453	33	7	2
Kontrollen	1209	17	1140	69	14	3
OR (95%-KI) ^a	1,00	1,78 (0,75-4,23)	1,00	1,19 (0,75-1,88)	1,45 (0,56-3,75)	6,08 (0,73-50,3)
Nachtwert (Median 22-6 Uhr)						
Fälle	484	11	450	34	7	4
Kontrollen	1215	11	1150	65	8	3
OR (95%-KI) ^a	1,00	3,38 (1,33-8,59)	1,00	1,50 (0,95-2,37)	2,40 (0,81-7,12)	9,24 (1,44-59,5)
Wohnung zum Zeitpunkt der Geburt bewohnt						
Median 24h-Messung Kinderzimmer						
Fälle	379	7	356	23	5	2
Kontrollen	961	15	906	55	13	2
OR (95%-KI) ^a	1,00	1,55 (0,58-4,12)	1,00	1,01 (0,59-1,72)	1,10 (0,37-3,28)	11,3 (0,82-155)
Nachtwert (Median 22-6 Uhr)						
Fälle	376	10	352	24	7	3
Kontrollen	967	9	913	54	6	3
OR (95%-KI) ^a	1,00	3,45 (1,25-9,53)	1,00	1,34 (0,79-2,29)	2,72 (0,83-8,91)	6,43 (0,96-43,2)
Wohnung für gesamten Zeitraum bewohnt						
Median 24h-Messung Kinderzimmer						
Fälle	343	6	320	23	4	2
Kontrollen	891	13	842	49	11	2
OR (95%-KI) ^a	1,00	1,59 (0,55-4,59)	1,00	1,23 (0,71-2,14)	1,06 (0,32-3,56)	11,6 (0,83-160)
Nachtwert (Median 22-6 Uhr)						
Fälle	339	10	316	23	7	3
Kontrollen	896	8	849	47	6	2
OR (95%-KI) ^a	1,00	4,35 (1,49-12,8)	1,00	1,60 (0,91-2,81)	3,07 (0,93-10,1)	15,6 (1,35-182)

^a adjustiertes Odds Ratio unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Geburtsjahr, Sozialstatus, Gebietstyp und Studienzugehörigkeit

Insgesamt sind alle Ergebnisse aus Tabelle 3.7.3 mit denen der konfirmatorischen Analysen vergleichbar, so daß sich kein Hinweis darauf ergibt, mit der Beschränkung auf die vor Diagnosestellung am längsten bewohnte Wohnung eine unglückliche Wahl getroffen zu haben.

Down-Syndrom

Beim Down-Syndrom handelt es sich um eine Chromosomenaberration, die meist als klassische Trisomie des Chromosom 21 auftritt. In Einzelfällen kann es sich aber auch um eine Translokation eines wesentlichen Stückes des Chromosom 21 an ein anderes Chromosom handeln. Beide Formen führen zu einer Fehlentwicklung fast sämtlicher Organe und Gewebe, die langsamer wachsen, unreif bleiben, schneller altern und Fehlbildungen aufweisen können. Das Down-Syndrom ist als starker

Risikofaktor für Leukämien im Kindesalter bekannt, wobei Kinder mit einem Down-Syndrom 20 bis 30-mal häufiger an Leukämie erkranken als andere Kinder (Little, 1999). In der Fallkontrollstudie in Deutschland wurde sogar ein Odds Ratio von 55 beobachtet (Schüz et al., 1999b).

Das Studienkollektiv der EMF II-Studie umfaßt 10 Fälle mit Down-Syndrom, darunter 6 mit einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) und 4 mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML), und ein Kontrollkind mit Down-Syndrom. Ein Ausschluß dieser Teilnehmer aus den Auswertungen reduziert die Studienbasis auf 504 Fälle und 1.300 Kontrollen. Für diese reduzierte Studienpopulation errechnet sich für den Median über 24h $\geq 0,2\mu\text{T}$ auf der Basis von 7 Fällen (1,4%) und 18 Kontrollen (1,4%) ein adjustiertes Odds Ratio von 1,25 (95%-KI: 0,49-3,19). Bei einer vierstufigen Einteilung der Exposition liegen die Odds Ratios für die Kategorien 0,1- $<0,2\mu\text{T}$ und 0,2- $<0,4\mu\text{T}$ jeweils relativ dicht bei der Eins, während für die höchste Kategorie das Odds Ratio mit 5,99 nominell recht hoch ist. Beim Nachtwert ist ohne Kinder mit Morbus Down das adjustierte Odds Ratio von 2,75 statistisch signifikant erhöht (p-Wert: 0,03). Ein Nachtwert $\geq 0,2\mu\text{T}$ wurde hierbei für 10 Fälle (2,0%) und 12 Kontrollen (0,9%) gemessen. Die einzelnen Ergebnisse im Sinne der konfirmatorischen Analysen (s.a. 2.1) zeigt Tabelle 3.7.4.

Tabelle 3.7.4. Analysen ohne Kinder mit Morbus Down

	$<0,2\mu\text{T}$	$\geq 0,2\mu\text{T}$	$<0,1\mu\text{T}$	0,1- $<0,2\mu\text{T}$	0,2- $<0,4\mu\text{T}$	$\geq 0,4\mu\text{T}$
nur Kinder ohne Morbus Down						
Median 24h-Messung Kinderzimmer						
Fälle	497	7	466	31	4	3
Kontrollen	1282	18	1209	73	15	3
OR (95%-KI) ^a	1,00	1,25 (0,49-3,19)	1,00	1,09 (0,68-1,73)	0,80 (0,26-2,51)	5,99 (0,81-44,2)
Nachtwert (Median 22-6 Uhr)						
Fälle	494	10	462	32	5	5
Kontrollen	1288	12	1218	70	8	4
OR (95%-KI) ^a	1,00	2,75 (1,09-6,96)	1,00	1,36 (0,86-2,15)	1,85 (0,57-6,07)	5,63 (1,17-27,0)

^a adjustiertes Odds Ratio unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Geburtsjahr, Sozialstatus, Gebietstyp und Studienzugehörigkeit

Ein Vergleich der Tabellen 3.6.1 und 3.7.4 zeigt, daß ein Einbeziehen oder Weglassen der Kinder mit Down-Syndrom Auswirkungen auf die Risikoschätzer hat. Dies liegt daran, daß 2 im Sinne der Hauptfragestellung exponierte Kinder ein Down-Syndrom hatten. Dies bedeutet aber auch, daß 2 der 10 an Leukämie erkrankten Kinder mit Down-Syndrom mit Magnetfeldern über $\geq 0,2\mu\text{T}$ exponiert waren. Die Risikoschätzer aus Tabelle 3.7.4 sind niedriger als die für die Ausgangshypothesen ermittelten Risikoschätzer (s.a. 3.6). Für den Median über 24h sinkt bei $\geq 0,2\mu\text{T}$ das adjustierte Odds Ratio von 1,55 auf 1,25. Bei einer vierstufigen Einteilung ist unterhalb von $0,4\mu\text{T}$ überhaupt kein Effekt mehr zu sehen. Beim Nachtwert $\geq 0,2\mu\text{T}$ reduziert das Weglassen der Kinder mit Morbus Down das Odds Ratio von 3,21 auf 2,75, dennoch ist in beiden Analysen die Erhöhung des Odds Ratios statistisch signifikant. Bei der vierstufigen Einteilung sind die Odds Ratios für Expositionskategorien unter $0,4\mu\text{T}$ ebenfalls kleiner als in Tabelle 3.6.1. Die Anzahl der gegenüber Magnetfeldern $\geq 0,4\mu\text{T}$ exponierten Kinder ist im Vergleich zur Hauptfragestellung unverändert und deshalb sind auch die Unterschiede in den Risikoschätzern klein.

Da es sich bei den exponierten leukämiekranken Kindern mit Down-Syndrom um je einen Jungen und ein Mädchen sowie um ein jüngeres und ein älteres Kind handelt, sind die Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht aus 3.7.1 zwar ebenfalls niedriger nach Weglassen der Down-Syndrom-Kinder. Da aber alle Subgruppen in gleicher Weise betroffen sind, bleiben die Tendenzen der Analysen weitgehend unbeeinflusst. Welche Auswirkung die separate Betrachtung der Kinder mit Down-Syndrom im Sinne der Hauptfragestellung der EMF II-Studie hat, wird in Kapitel 4.3 diskutiert.

3.8 Explorative Analysen

Variation des Cutpoints

Für die EMF II-Studie legten wir a priori in Anlehnung an frühere Studien einen Cutpoint von $0,2\mu\text{T}$ zur Unterteilung in Exponierte und Nicht-Exponierte fest (s.a. 2.1; Michaelis et al., 1998; NIEHS, 1998). Es ist jedoch möglich, daß stärkere Assoziationen bei anderen Cutpoints vorliegen. Da die Wahl des Cutpoints von $0,2\mu\text{T}$ nicht biologisch oder physikalisch abgesichert ist, sollte man durch Variation des Cutpoints nach potentiell stärkeren Assoziation suchen.

Für Situationen, in denen man a priori keinen Cutpoint definieren möchte, schlagen Schulgen et al. (1994) eine Methode vor, mit der systematisch ergebnisorientiert nach demjenigen Cutpoint gesucht werden kann, bei dem der p-Wert des statistischen Tests minimal wird. Dieser minimale p-Wert wird anschließend für die Größe des Suchbereichs adjustiert. Liegt dieser korrigierte p-Wert dann unterhalb der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit, in der Regel also unter 5%, ist das Odds Ratio bei dem maximalelektierten Cutpoint¹ unter Berücksichtigung des multiplen Testens² statistisch signifikant. Vorteil dieses Verfahrens ist, daß man in einem definierten Bereich von Cutpoints die stärkste Assoziation innerhalb dieses Bereiches auf statistische Signifikanz testen kann. Das Verfahren wurde auch bereits in zwei Studien zu Kinderleukämie und magnetischen Feldern eingesetzt (Olsen et al., 1993; Michaelis et al., 1997).

Für die EMF II-Studie wurden als Suchbereich Cutpoints zwischen $0,15\mu\text{T}$ und $0,3\mu\text{T}$ festgelegt. Eine Assoziation unterhalb $0,15\mu\text{T}$ wurde noch von keiner Studie berichtet und erschien somit als sehr unwahrscheinlich. Für Cutpoints oberhalb $0,3\mu\text{T}$ lagen nur geringe Fallzahlen vor und zudem sollte bei der Berücksichtigung höherer Cutpoints nicht mehr dichotomisiert, sondern mehrstufig klassifiziert werden. Beim Median der 24h-Messung im Kinderzimmer lagen 96,6% aller Meßwerte unterhalb $0,15\mu\text{T}$ und 99,5% unterhalb $0,3\mu\text{T}$. Die entsprechenden Größen der empirischen Verteilung für den Nachtwert waren 96,9% bei $<0,15\mu\text{T}$ und 99,3% bei $<0,3\mu\text{T}$.

Der maximalelektierte Cutpoint für den Median der 24h-Messung liegt bei $0,23\mu\text{T}$. Auf der Basis von 8 Fällen (1,6%) und 12 Kontrollen (0,9%) errechnet sich ein Odds Ratio von 2,27 mit einem p-Wert von 0,10. Da bereits der minimale p-Wert auf dem 5%-Niveau nicht statistisch signifikant ist, wird keine Adjustierung nach dem Suchbereich vorgenommen. Für den Nachtwert hingegen ist der minimale p-Wert statistisch signifikant. Er liegt bei $0,2\mu\text{T}$, was bedeutet, daß die stärkste Assoziation für den a priori definierten Cutpoint beobachtet wurde (s.a. 3.6). Der minimale p-Wert ist $<1\%$ (exakt bei: 0,0098) und ist konstant für Cutpoints zwischen $0,199\mu\text{T}$ und $0,204\mu\text{T}$. Nach der Korrektur für den Suchbereich ergibt sich ein p-Wert von 0,07. Insgesamt zeigt sich, daß die Wahl des Cutpoints innerhalb des Bereiches von $0,15\mu\text{T}$ bis $0,3\mu\text{T}$ das Ergebnis der Studie nur wenig beeinflusst.

Einflußgrößen

Im folgenden soll zuerst der Einfluß derjenigen Faktoren untersucht werden, die a priori als mögliche Störfaktoren definiert wurden und deren Assoziation mit dem Auftreten magnetischer Felder $\geq 0,2\mu\text{T}$ bereits in den Prädiktorenanalysen dargestellt wurde (s.a. 2.4 und 3.3). Hierbei handelt es sich um das durchschnittliche monatliche Familiennettoeinkommen, die Mobilität der Familie (Anzahl der Umzüge), die Jahreszeit der Messung und den Haustyp. Die Ergebnisse ausgewählter Modelle sind in Tabelle 3.8.1 dargestellt. Für die Definition der Kategorisierung der potentiellen Einflußfaktoren sei auf Kapitel 2.4 verwiesen.

¹ der maximalelektierte Cutpoint ist derjenige Cutpoint im Suchbereich, für den der minimale p-Wert beobachtet wird

² wenn an denselben Daten mehrere Tests durchgeführt werden, kann das Risiko einer falschen Entscheidung deutlich größer sein als die vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit (meist 5%); als Ausgleich muß für das wiederholte Testen korrigiert (adjustiert) werden, damit das Gesamtniveau des Signifikanztests gewahrt wird

Tabelle 3.8.1. Analysen unter Berücksichtigung potentieller Störfaktoren

	Median 24h		Nachtwert	
	<0,2µT	≥0,2µT	<0,2µT	≥0,2µT
Konfirmatorische Analysen (Ergebnisse aus Tabelle 3.6.1)				
Fälle	505	9	502	12
Kontrollen	1283	18	1289	12
OR (95%-KI) ^a	1,00	1,55 (0,65-3,67)	1,00	3,21 (1,33-7,80)
Explorative Analysen unter Berücksichtigung möglicher Störfaktoren				
OR (95%-KI) ^b Modell 1: FE, STUD, GEBIET	1,00	1,48 (0,62-3,54)	1,00	3,22 (1,32-7,85)
OR (95%-KI) ^b Modell 2: FE, STUD, GEBIET, HAUS, JAHRZEIT, UMZUG	1,00	1,46 (0,61-3,50)	1,00	3,25 (1,33-7,97)
OR (95%-KI) ^b Modell 3: FE, STUD, HAUS	1,00	1,39 (0,58-3,33)	1,00	3,11 (1,27-7,61)
OR (95%-KI) ^b Modell 4: SOZ; STUD, GEBIET, HAUS, JAHRZEIT, UMZUG	1,00	1,49 (0,62-3,55)	1,00	3,21 (1,31-7,84)
OR (95%-KI) ^b Modell 5: SOZ; STUD, HAUS	1,00	1,41 (0,59-3,38)	1,00	3,07 (1,26-7,50)

^a adjustiertes Odds Ratio unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Geburtsjahr, Sozialstatus, Gebietstyp und Studienzugehörigkeit

^b adjustiertes Odds Ratio unter Berücksichtigung verschiedener Störgrößen; in der Darstellung wurden folgende Abkürzungen verwendet: FE (Familieneinkommen, dreistufig), STUD (Studienzugehörigkeit, zweistufig), GEBIET (Gebietstyp, dreistufig), HAUS (Haustyp, vierstufig), JAHRZEIT (Jahreszeit der Messung, dreistufig), UMZUG (Anzahl der Umzüge, dreistufig), SOZ (Sozialstatus, zweistufig)

Tabelle 3.8.1 zeigt fünf alternative Berechnungsmodelle. In Modell 1 wurde der Sozialstatus durch das Familiennettoeinkommen ersetzt, was eine feinere Aufteilung nach sozialen Faktoren erlaubt. Familien, die keine Angaben zu ihrem Einkommen machten, wurden der Baseline-Kategorie zugeordnet, nachdem sich zeigte, daß die Zuordnung dieser Teilnehmer zu einer eigenen Kategorie zu keinerlei Änderungen der Risikoschätzer führten. Modell 2 vereint alle a priori für die Confounderanalysen berücksichtigten Einflußgrößen in dem gleichen Regressionsmodell. Für das Modell 3 wurden nur diejenigen Faktoren aus Modell 2 extrahiert, die dort den stärksten Einfluß hatten (p-Werte <0,2). Die Modelle 4 und 5 entsprechen den Modellen 2 und 3, nur daß statt des Familiennettoeinkommens der Sozialstatus berücksichtigt wurde.

Insgesamt variieren die Odds Ratios mit den Modellen nur wenig. Für den Median der 24h-Messung liegen die Odds Ratios allesamt etwas niedriger als in den konfirmatorischen Analysen, am niedrigsten in Modell 3 mit 1,39 (p-Wert: 0,46). Die stärkste Einflußgröße im logistischen Regressionsmodell ist hierbei die Studienzugehörigkeit, nach der auch in den konfirmatorischen Analysen adjustiert wurde. Der p-Wert der Studienzugehörigkeit ist 0,06. Einen stärkeren Einfluß als der Median über 24h übt auch das Familieneinkommen aus, hier insbesondere bei den hohen Einkommensklassen.

Anders stellt sich das für die Berechnungsmodelle für den Nachtwert dar. Hier liegen die Odds Ratios zwischen 3,07 und 3,25 und somit sowohl niedriger als auch etwas höher als in den konfirmatorischen Analysen. Wichtig ist, daß der statistisch signifikante Einfluß des Nachtwerts in keinem Modell verloren geht und selbst in Modell 5 mit einem p-Wert von 0,01 den stärksten und einzig signifikanten Einfluß im logistischen Regressionsmodell hat.

Daß eine Adjustierung nach dem Gebietstyp, der Anzahl der Umzüge und der Jahreszeit der Messung wenig Einfluß auf die Risikoschätzer für eine Magnetfeldexposition hat, konnten wir bereits aufgrund der Prädiktorenanalysen (s.a. 3.3) erahnen. In diesen Analysen war aber der Haustyp als starker Prädiktor für Magnetfelder ≥0,2µT aufgefallen. In den Risikoanalysen hat der Haustyp allerdings nur

wenig Einfluß, was daran liegt, daß er zwar stark mit den Magnetfeldern assoziiert ist, nicht jedoch stark genug mit dem Fallkontroll-Status der Teilnehmerfamilie. Das Familiennettoeinkommen hingegen ist sowohl mit dem Auftreten von Magnetfeldern $\geq 0,2\mu\text{T}$ assoziiert als auch mit dem Fallkontroll-Status. Bei genauerer Betrachtung fällt allerdings auf, daß höhere Magnetfelder zwar häufiger für die niedrigste Einkommensklasse gemessen wurden, allerdings nicht auffällig seltener für die höchsten Einkommenskategorien (s.a. Tabelle 3.3.1). Die Ungleichverteilung zwischen Fällen und der Kontrollgruppe betrifft aber gerade die hohen Einkommensklassen, während der Unterschied in der niedrigsten Einkommensklasse minimal ist (s.a. Tabelle 3.5.1). Dies erklärt, warum das Familiennettoeinkommen zwar ein starker Einflußfaktor im logistischen Regressionsmodell ist, das Odds Ratio für die Magnetfeldexposition allerdings dadurch nicht relevant beeinflusst wird.

Auch auf die mehrstufige Kategorisierung der magnetischen Felder hat die Einbindung weiterer möglicher Störfaktoren im Berechnungsmodell wenig Einfluß. Für Modell 4 beispielsweise ergeben sich für den Median der 24h-Messung Odds Ratios von 1,16 (95%-KI: 0,73-1,83; $0,1 < 0,2\mu\text{T}$), 1,12 (95%-KI: 0,41-3,04; $0,2 < 0,4\mu\text{T}$) und 5,26 (95%-KI: 0,69-40,2; $\geq 0,4\mu\text{T}$) und für den Nachtwert von 1,44 (95%-KI: 0,92-2,28; $0,1 < 0,2\mu\text{T}$), 2,58 (95%-KI: 0,87-7,70; $0,2 < 0,4\mu\text{T}$) und 5,33 (95%-KI: 1,09-26,0; $\geq 0,4\mu\text{T}$). Auch die stärkere Assoziation zwischen magnetischen Feldern $\geq 0,2\mu\text{T}$ während der Nacht und Leukämie bei den 0-4-jährigen bleibt in den alternativen Berechnungsmodellen erhalten. Das Odds Ratio nach Modell 4 liegt mit 4,38 (95%-KI: 1,15-16,6, p-Wert: 0,03) nur wenig niedriger als in der Subgruppenanalyse aus Tabelle 3.7.1.

Einfluß der Verkehrsdichte

Nach einer Hypothese von Pearson und Wachtel (Tagung der Bioelectromagnetics Society, 1999) ist die Verkehrsdichte als möglicher Störfaktor in Betracht zu ziehen. Falls die mit der Verkehrsdichte in Zusammenhang stehende Luftverschmutzung (insbesondere durch Benzol und Diesel) das Risiko für Kinder erhöht, an einer Leukämie zu erkranken, und falls die Verkehrsdichte in denjenigen Gegenden besonders hoch ist, wo auch magnetische Felder $\geq 0,2\mu\text{T}$ häufiger auftreten, dann könnte die Luftverschmutzung durch Verkehr der kausale Faktor hinter einer Assoziation zwischen Kinderleukämie und magnetischen Feldern sein. Die Hypothese wurde bisher mit Daten aus dem Raum Denver überprüft und nutzte die Informationen früherer Fallkontrollstudien zu Leukämien im Kindesalter und magnetischen Feldern (Savitz et al., 1988) bzw. hohem Verkehrsaufkommen (Savitz und Feingold, 1989; Pearson et al., 2000). In den USA fiel auf, daß Trassen von Hochspannungsleitungen oft parallel zu vielbefahrenen Straßen verliefen. Die für die EMF II-Studie erhobenen Daten erlauben die Überprüfung dieser Hypothese. Allerdings gibt es unserer Meinung nach einige Punkte gegen die Hypothese des Confounding durch das Verkehrsaufkommen einzuwenden: 1) Eine Assoziation zwischen Luftverschmutzung durch Verkehr und Leukämien im Kindesalter ist nicht eindeutig belegt und die Mehrheit der Studien beobachtete keinen auffälligen Zusammenhang (Little, 1999). Die Studie, die bisher eine der stärksten Assoziationen beobachtete (Savitz und Feingold, 1989), wurde in genau dem Studiengebiet durchgeführt, das von Pearson und Wachtel zur Überprüfung ihrer Hypothese herangezogen wurde. Inzwischen versuchten die Forscher, ihre Ergebnisse mit Hilfe einer ähnlichen Studie in Los Angeles zu reproduzieren (London et al., 1991), fanden dort aber nur eine schwache Bestätigung ihrer Vermutung (Tagung der Bioelectromagnetics Society, 2000). 2) Um als Confounder zu wirken, darf ein Faktor nicht nur moderat mit Leukämieerkrankungen im Kindesalter assoziiert sein, sondern die Assoziation muß sehr stark sein. Simulationsrechnungen weisen darauf hin, daß ein potentieller Confounder als Erklärung der Assoziation zwischen EMF und Kinderleukämie selbst in der Größenordnung eines 3 bis 5-fachen Risikos für Leukämien bei Kindern assoziiert sein müßte. Dies scheint aufgrund der heutigen Datenlage für die mit dem Verkehrsaufkommen verbundene Luftverschmutzung unwahrscheinlich (Little, 1999). 3) Zwar ist in unserer Studie das Auftreten von Magnetfeldern $\geq 0,2\mu\text{T}$ mit der Verkehrsdichte assoziiert (s.a. 3.3), diese Assoziation beruht allerdings im Gegensatz zu den amerikanischen Untersuchungen nicht auf der Parallelität von Hochspannungsleitungstrassen und Highways, sondern vielmehr auf dem in Deutschland stärkeren innerstädtischen Verkehr. Insofern ist es eine Einschränkung unserer Auswertung, daß das, was wir in Städten wie Köln, Frankfurt oder München als hohes Verkehrsaufkommen bezeichnen, noch eine andere Dimension hat als eine hohe Verkehrsdichte in Denver oder Los Angeles.

Die Kategorisierung der Verkehrsdichte wurde von den Meßteams vorgenommen (s.a. 3.3). Hierbei wurde die Verkehrsdichte nach drei unterschiedlichen Gesichtspunkten beurteilt, nämlich nach der Anzahl der Spuren, dem Typ der Straße und dem von der Straße ausgehenden Verkehrslärm. Die gleichen Fragen wurden den Eltern auch während der Durchführung der Fallkontroll-Studien gestellt.

Um als Confounder zu wirken, muß die Verkehrsdichte a) mit dem Auftreten von Magnetfeldern $\geq 0,2\mu\text{T}$ und b) mit dem Fallkontrollstatus der Familie assoziiert sein, d.h. bei den Fällen muß eine höhere Verkehrsdichte beobachtet werden als bei den Kontrollen. Die Prädiktorenanalysen aus Kapitel 3.3 ergaben für Anforderung a eine ausgeprägte Assoziation, die allerdings teilweise durch den Haustyp erklärt werden konnte. Die Verteilung der Verkehrsdichte nach Fällen und Kontrollen, also Anforderung b, zeigt Tabelle 3.8.2. Wie hier zu sehen ist, ist eine stärkere Verkehrsdichte bei Fällen und Kontrollen gleich häufig. Damit ist nicht zu erwarten, daß eine Berücksichtigung der Verkehrsdichte als Störgröße einen Einfluß auf die Risikoschätzer für die Magnetfeldexposition hat. Diese Erwartung bestätigen auch die entsprechenden Berechnungen der logistischen Regressionsmodelle. So bleibt zum Beispiel bei Berücksichtigung der Verkehrsdichte nach Typ III das adjustierte Odds Ratio für den Median der 24h-Messung mit 1,55 exakt gleich wie in den konfirmatorischen Analysen (s.a. Tabelle 3.6.1), nur das Konfidenzintervall wird wegen der Integration einer weiteren Variablen im Modell etwas weiter (95%-KI: 0,65-3,69). Das Odds Ratio für die Verkehrsdichte Typ III liegt in diesem Modell bei 0,99 (95%-KI: 0,79-1,23). Auch für die anderen Verkehrsdichteschätzer (Typ I und Typ II) bleiben die Odds Ratios der konfirmatorischen Analysen weitgehend unbeeinflusst. Alle Veränderungen im Vergleich zur Hauptfragestellung, die allerdings nicht mehr als 0,1 betragen, sind auf die fehlenden Angaben bei den Verkehrsdichteschätzern zurückzuführen (s.a. Tabelle 3.8.2). Werden diese fehlenden Werte der Baseline-Kategorie (d.h. wenig Verkehr) zugeordnet, sind die Unterschiede sehr gering. Auf eine Einzeldarstellung wird deshalb in diesem Bericht verzichtet.

Tabelle 3.8.2. Schätzer der Verkehrsdichte unterteilt nach Fällen und Kontrollen

	Fälle (n=514)	Kontrollen (n=1301)	p-Wert
Verkehrsdichte (Typ I) ^a			
<2 Spuren; ≥ 2 Spuren >200m	433 (92,3%)	1,108 (91,2%)	0,43
≥ 2 Spuren ≤ 200 m	36 (7,7%)	108 (8,8%)	
Ohne Angabe	45	85	
Verkehrsdichte (Typ II) ^a			
Niedrig	256 (50,8%)	651 (51,5%)	0,99
Hauptstraße im Dorf	57 (11,3%)	143 (11,3%)	
Innerstädtischer Verkehr	109 (21,6%)	269 (21,3%)	
Autobahn, Bundesstraße	82 (16,3%)	202 (16,0%)	
Ohne Angabe	10	36	
Verkehrsdichte (Typ III) ^a			
wenig Lärm durch Verkehr	258 (51,2%)	657 (51,2%)	0,79
viel Lärm durch Verkehr	246 (48,8%)	625 (48,8%)	
Ohne Angabe	10	19	

^a Abweichungen zu Tabelle 3.3.1 ergeben sich daraus, daß die Prädiktorenanalysen messungsbezogen und die Risikoanalysen teilnehmerbezogen durchgeführt wurden

Denkbar ist auch, daß die Verkehrsdichte nicht als Confounder in einer Assoziation zwischen magnetischen Feldern und Leukämieerkrankungen bei Kindern wirkt, sondern vielmehr eine Koexistenz beider Faktoren das Leukämierisiko erhöht. Auch diese Variante wurde von Pearson und Wachtel (Tagung der Bioelectromagnetics Society, 2000) in Betracht gezogen und sie beobachteten bei der Aufarbeitung der Studiendaten von Savitz et al. (1988), daß das Leukämierisiko für diejenigen Kinder am höchsten war, deren Haus nach der höchsten Wire Code Kategorie klassifiziert wurde (s.a. 2.2, Expositionserfassung) und wo zudem täglich mehr als 20.000 Fahrzeuge das Haus passierten. Die Risikoschätzer für Kinder, die bei normalem Verkehrsaufkommen in Häusern der höchsten Wire Code Kategorie lebten, und für Kinder, die in Häusern niedrigerer Wire Code Kategorien an vielbefahrenen Straßen wohnten, waren nur wenig erhöht im Vergleich zu Kindern, die weder gegenüber magnetischen Feldern noch hohem Verkehr exponiert waren. Man könnte sich vorstellen, daß in dieser

Kombination Benzol als krebsinitiiierender Faktor und magnetische Felder als krebspromovierender Faktor operieren. Dies ist aber nur Spekulation und soll im folgenden mit unseren Daten überprüft werden.

Tabelle 3.8.3. Analysen unter Berücksichtigung der Verkehrsdichte

	Wenig Verkehr <0,2µT	Viel Verkehr <0,2µT	Wenig Verkehr ≥0,2µT	Viel Verkehr ≥0,2µT
Median 24h-Messung und Verkehrsdichte Typ I^a				
Fälle	472	33	6	3
Kontrollen	1,180	103	13	5
OR (95%-KI) ^a	1,00	0,84 (0,55-1,30)	1,58 (0,55-4,52)	1,41 (0,32-6,23)
Nachtwert und Verkehrsdichte Typ I^a				
Fälle	471	31	7	5
Kontrollen	1,183	106	10	2
OR (95%-KI) ^a	1,00	0,78 (0,50-1,21)	2,57 (0,89-7,45)	5,07 (0,93-27,6)
Median 24h-Messung und Verkehrsdichte Typ III^b				
Fälle	263	242	5	4
Kontrollen	673	610	3	15
OR (95%-KI) ^a	1,00	1,01 (0,81-1,26)	5,20 (1,11-24,4)	0,82 (0,25-2,65)
Nachtwert und Verkehrsdichte Typ III^b				
Fälle	263	239	5	7
Kontrollen	672	617	4	8
OR (95%-KI) ^a	1,00	0,99 (0,79-1,23)	5,94 (1,28-27,6)	2,30 (0,76-6,90)

^a bei Verkehrsdichte Typ I entspricht wenig Verkehr der Kategorie <2 Spuren oder ≥2 Spuren in >200m Entfernung und viel Verkehr der Kategorie ≥2 Spuren in ≤200m Entfernung; fehlende Angaben zur Verkehrsdichte wurden unter wenig Verkehr berücksichtigt

^b bei Verkehrsdichte Typ III entspricht wenig Verkehr der Kategorie wenig Lärm durch Verkehr und viel Verkehr der Kategorie viel Lärm durch Verkehr

Tabelle 3.8.3 zeigt die Odds Ratios für einen aus Magnetfeld und dichotomen Verkehrsdichteschätzern gebildeten Expositionsfaktor. Die Vergleichsgruppe sind Kinder, bei denen weder eine vielbefahrene Straße in Hausnähe vorbeiführte, noch ein Magnetfeld ≥0,2µT gemessen wurden. Die Odds Ratios sind unauffällig, teilweise sogar leicht erniedrigt für Kinder, die nur in der Nähe einer vielbefahrenen Straße lebten. Die höchsten Odds Ratios, teilweise statistisch signifikant, zeigen sich für Kinder, für die Magnetfelder ≥0,2µT gemessen wurden und die nicht in der Nähe einer vielbefahrenen Straße lebten. Die Odds Ratios für viel Verkehr und höhere Magnetfelder sind statistisch nicht signifikant. Unsere Studie unterstützt die Hypothese der Co-Promotion somit nicht.

Die in diesem Abschnitt dargestellten Ergebnisse sind allerdings mit Vorsicht zu interpretieren. Zum einen wird über die Anzahl der Spuren, den Straßentyp oder den Verkehrslärm die Verkehrsdichte über ein Hilfskonstrukt geschätzt, wobei die Verkehrsdichte ja selbst nur ein Stellvertreter für den eigentlich interessierenden Faktor ist, nämlich die mit dem Verkehrsaufkommen verbundene Luftverschmutzung. Der interessierende Faktor wird demzufolge nur sehr vage beschrieben. Zweitens wurde die Verkehrsdichte durch die Meßteams teilweise viele Jahre später als der ätiologisch interessierende Zeitraum geschätzt. Dieses Problem, das ja auch bei den Magnetfeldmessungen besteht (s.a. 4.1), ist bei der Verkehrsdichte besonders bedeutend, da das Verkehrsaufkommen seit Jahren kontinuierlich zunimmt und Straßenbau sowie Verkehrsführung meist in kleinen Zeitabständen Änderungen unterworfen sind. Relevante Änderungen mit der Zeit sind beim Verkehrsaufkommen demzufolge wahrscheinlicher und häufiger als bei der Energieversorgung.

3.9 Einbeziehung der Magnetfeldmessungen bei 16 2/3 Hz

Bisher wurde in keiner epidemiologischen Studie der Magnetfeldanteil bei 16 2/3 Hz berücksichtigt. Diese Frequenz wird in Deutschland von der Deutschen Bundesbahn für den Betrieb elektrifizierter Züge genutzt. Außer in Deutschland spielt diese Frequenz nur noch in der Schweiz, in Österreich, in Norwegen und in Schweden eine Rolle, in anderen europäischen Ländern erfolgt der Zugbetrieb mit Gleichstrom oder bei 50 Hz (Brauner, 1996). Die Bahnenergieversorgung ist zentral und erfolgt über ein bahneigenes Netz aus Hochspannungsleitungen mit entsprechenden Kraftwerken, Umspannwerken und Transformatoren, da die Fahrleitungsspannung bei 15 kV liegt. Potentiell sind also die gleichen Feldquellen vorhanden wie bei der 50 Hz-Energieversorgung, zudem sind die Bahnlinien selbst eine mögliche Feldquelle. Erkenntnisse über die Relevanz der umweltbedingten 16 2/3 Hz-Magnetfelder liegen nicht in veröffentlichter Form vor.

In der EMF II-Studie wurden 16 2/3 Hz-Magnetfelder für 489 Fälle und 1.240 Kontrollen gemessen (Schüz et al., 2000b). Nimmt man die Messungen der Kontrollgruppe (1.252 Messungen für 1.240 Teilnehmer) als repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung an (s.a. 3.2, 3.3), so zeigt sich, daß die Magnetfeldstärken bei 16 2/3 Hz insgesamt sehr niedrig liegen. In der Hälfte aller 1.252 Wohnungen wurde als medianes Magnetfeld nur $0,002\mu\text{T}$ ($=2\text{nT}$) oder weniger gemessen, wobei das an die Darstellungsgrenzen der Meßinstrumente stieß. In Dreiviertel aller Wohnungen lag das mediane Magnetfeld bei $0,005\mu\text{T}$ oder darunter. Nur in 7 Wohnungen wurde ein Median $\geq 0,2\mu\text{T}$ gemessen, das entspricht 0,6% aller Kontrollwohnungen. Der maximale Median über 24h lag bei $0,426\mu\text{T}$ und war gleichzeitig der einzige Meßwert $\geq 0,4\mu\text{T}$. Faßt man die Magnetfeldstärken bei 16 2/3 Hz und bei 50 Hz zusammen, so ergibt sich für Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$ eine Gesamtprävalenz von 2,2% (95%-KI: 1,4%-3,0%).

Bei einer teilnehmerbezogenen Aufarbeitung der Messungen, d.h. nach einer Zusammenfassung von Mehrfachmessungen für denselben Teilnehmer und nach dem Ausschluß nicht relevanter Messungen (Feldquelle wurde erst nach Diagnosestellung bzw. dem entsprechenden Referenzdatum installiert)¹, ergibt sich ein medianes Magnetfeld $\geq 0,2\mu\text{T}$ für 3 Fälle (0,6%) und 6 Kontrollen (0,2%). Das daraus errechnete adjustierte Odds Ratio ist 1,93 (95%-KI: 0,42-9,01) und somit statistisch nicht signifikant erhöht (p-Wert: 0,40). Mediane 16 2/3 Hz-Magnetfelder während der Nacht wurden für nur 2 Fälle (0,4%) und 3 Kontrollen (0,2%) gemessen. Das adjustierte Odds Ratio ist 1,71 (95%-KI: 0,23-12,5). Tabelle 3.9.1 zeigt die Odds Ratios für eine bei $0,2\mu\text{T}$ dichotomisierte Exposition und für eine auf der empirischen Verteilung der Meßwerte beruhenden vierstufigen Klassifikation mit Cutpoints, die in etwa bei 50%, 90% und 95% der Magnetfeldverteilung liegen². Wie in Tabelle 3.9.1 zu sehen ist, sind die entsprechenden Cutpoints dieser Einteilung allerdings so niedrig, daß diese Form der Auswertung praktisch keine Relevanz hat. Die magnetfeldverursachenden Quellen der 9 in Tabelle 3.9.1 gezeigten Wohnungen mit medianen Magnetfeldern $\geq 0,2\mu\text{T}$ waren Bahnlinien (5x, jeweils 50m oder dichter an der Wohnung), Hochspannungsfreileitungen der Bundesbahn (3x, in 30 bis 150m Entfernung zur Wohnung) und einmal ein Bahnhof in 15m Entfernung.

Bei der Zusammenfassung der Magnetfeldstärken bei 16 2/3 Hz und 50 Hz in einer gemeinsamen Risikoschätzung gingen wir auf zwei Weisen vor. Bei der ersten Methode klassifizierten wir Kinder als exponiert, bei denen entweder das Magnetfeld bei 16 2/3 Hz oder das bei 50 Hz oder beide $\geq 0,2\mu\text{T}$ waren. Andere Kinder klassifizierten wir als nicht exponiert. Für den Median über 24h ergab sich auf der Basis von 11 exponierten Fällen (2,2%) und 24 exponierten Kontrollen (1,9%) ein nicht statistisch signifikant erhöhtes Odds Ratio von 1,53 (95%-KI: 0,71-3,33; p-Wert: 0,28), das nur wenig von der Hauptfragestellung auf Basis der 50 Hz-Magnetfelder abweicht (s.a. Tabelle 3.6.1). Auch beim Nachtwert ändert sich im Vergleich zu den konfirmatorischen Analysen wenig: 13 exponierte Fälle (2,7%)

¹ für eine Fallfamilie wurde ein medianes Magnetfeld $\geq 0,2\mu\text{T}$ gemessen, die magnetfeldverursachende Bahnlinie aber erst Jahre nach der Diagnosestellung in Betrieb genommen; bei zwei Familien von Kontrollkindern, die vor dem Referenzdatum für gleich lange Zeiträume in 2 verschiedenen Wohnungen wohnten, wurde in einer der beiden Wohnungen ein medianes Magnetfeld $\geq 0,2\mu\text{T}$ gemessen, der gemittelte Meßwert für den gesamten Meßzeitraum lag aber jeweils niedriger als $0,2\mu\text{T}$

² aufgrund von vielen Messungen mit gleich niedrigen Meßwerten im unteren Bereich der empirischen Verteilung konnten die Quantilgrenzen bei der Kategorisierung nicht genau eingehalten werden; so beträgt z.B. das 50%-Quantil aller Messungen 2nT , aber nur etwa 40% aller Messungen waren $< 2\text{nT}$

und 14 exponierte Kontrollen (1,1%) ergeben ein Odds Ratio von 2,91 (95%-KI: 1,24-6,80; p-Wert: 0,01). Bei der zweiten Methode wurden die Meßwerte der Magnetfelder den Grenzwerten der 26. Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes gegenübergestellt (ICNIRP, 1998). Demzufolge wurde der Anteil des Magnetfeldes bei 16 2/3 Hz am Grenzwert von 300µT ermittelt und der Anteil des Magnetfeldes bei 50 Hz am Grenzwert von 100µT. Daraufhin wurden die beiden Anteile addiert. Für diese kombinierten Werte wurde bestimmt, ob sie kleiner oder größer gleich 1/500 der Grenzwerte sind (für die zweistufige Expositionseinteilung), oder ob sie in die Kategorien <1/1.000, 1/1.000 bis kleiner 1/500, 1/500 bis kleiner 1/250 oder ≥1/250 der Grenzwerte fallen (vierstufige Expositionseinteilung). Die adjustierten Odds Ratios nach dieser Methode sind für den Median über 24h und für den Nachtwert in Tabelle 3.9.2 dargestellt. Auch hier korrespondieren die Ergebnisse gut mit der Hauptfragestellung (s.a. 3.6). Erhöhte Odds Ratios sind vor allem für die Kategorie ≥1/250 des Grenzwertes zu sehen, was bei 50 Hz genau 0,4µT entspräche. Tabelle 3.9.2 umfaßt ausschließlich Teilnehmer, für die Meßwerte bei beiden Frequenzen vorlagen.

Tabelle 3.9.1. Analysen für 16 2/3 Hz-Magnetfelder

	<0,2µT	≥0,2µT	<0,002µT	0,002-<0,021µT	0,021-<0,044µT	≥0,044µT
Median 24h-Messung Kinderzimmer						
Fälle	486	3	203	244	25	17
Kontrollen	1.234	6	531	573	64	72
OR (95%-KI) ^a	1,00	1,93 (0,42-9,01)	1,00	1,17 (0,92-1,49)	1,10 (0,65-1,85)	0,66 (0,37-1,18)
Nachtwert (Median 22-6 Uhr)						
Fälle	487	2	215	232	28	14
Kontrollen	1.237	3	559	550	56	75
OR (95%-KI) ^a	1,00	1,71 (0,23-12,5)	1,00	1,14 (0,90-1,45)	1,41 (0,84-2,37)	0,50 (0,27-0,91)

^a adjustiertes Odds Ratio unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Geburtsjahr, Sozialstatus, Gebietstyp und Studienzugehörigkeit

Tabelle 3.9.2. Odds Ratios für 16 2/3 Hz- und 50 Hz-Magnetfelder in Relation zu den Grenzwerten bei 300µT (16 2/3 Hz) und 100µT (50 Hz)

	<1/500	≥1/500	<1/1.000	1/1.000-<1/500	1/500-<1/250	≥1/250
Median 24h-Messung Kinderzimmer						
Fälle	480	9	441	39	5	4
Kontrollen	1.220	20	1.138	82	17	3
OR (95%-KI) ^a	1,00	1,37 (0,58-3,21)	1,00	1,32 (0,87-2,03)	0,89 (0,32-2,52)	6,74 (0,99-45,8)
Nachtwert (Median 22-6 Uhr)						
Fälle	478	11	444	34	6	5
Kontrollen	1.229	11	1.158	71	8	3
OR (95%-KI) ^a	1,00	3,10 (1,22-7,91)	1,00	1,42 (0,90-2,23)	2,02 (0,65-6,26)	8,95 (1,47-54,6)

^a adjustiertes Odds Ratio unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Geburtsjahr, Sozialstatus, Gebietstyp und Studienzugehörigkeit

Insgesamt haben die 16 2/3 Hz-Magnetfelder nur wenig Einfluß in den Risikoanalysen. Dies ist aufgrund der Seltenheit von höheren 16 2/3 Hz-Magnetfeldern nicht überraschend, insbesondere wenn man statt den absoluten Meßwerten das Verhältnis der Meßwerte zum Grenzwert betrachtet. Die Odds Ratios für 50 Hz-Magnetfelder verändern sich durch die gleichzeitige Berücksichtigung der 16 2/3 Hz-Magnetfelder kaum.

3.10 Gepoolte Auswertungen

Im Design der EMF II-Studie war vorgesehen, die Daten mit den vorangegangenen EMF-Studien in Niedersachsen (Michaelis et al., 1997) und Berlin (Michaelis et al., 1998) zusammenzufassen. Deshalb wurde insbesondere beim Meßprotokoll auf Einheitlichkeit geachtet. Dennoch bestehen zwischen der neuen und den beiden früheren Studien zwei Unterschiede: 1) während bei den früheren Studien für alle Messungen EMDEX-II-Geräte eingesetzt wurden, kam bei der EMF II-Studie der Field Watcher FW2a zum Einsatz, 2) bei den Studien in Niedersachsen und Berlin war der Zeitraum zwischen dem Diagnosedatum bzw. Referenzdatum kürzer als in der EMF II-Studie. Der erste Unterschied hat mehrere Konsequenzen. Während das EMDEX-II Meßwerte alle 15 Sekunden aufnimmt und einen Meßwert von 40 bis 800 Hz mißt, nimmt der FW2a sekundlich neue Werte auf und mißt gezielt bei 50 Hz. In der Berlin-Studie wurde der Median jedoch auch in seinen 50 Hz und harmonischen Anteil zerlegt erfaßt und es zeigte sich, daß der Magnetfeldanteil bei anderen Frequenzen als 50 Hz meist unterhalb der Darstellungsgrenzen des Meßgerätes oder zumindest niedriger als 5nT lag. Deshalb erscheint es uns möglich, die Meßergebnisse für die gepoolte Auswertung zusammenzufassen, allerdings sollte der Unterschied zur Kenntnis genommen werden. Eine wichtige Anmerkung vor der Bewertung der gepoolten Ergebnisse ist auch: mit der zusammengefaßten Analyse werden die Daten der hypothesengenerierenden Studie mit der konfirmatorisch ausgerichteten Studie vereinigt. Es sei daran erinnert, daß sich der Ansatz, den Nachtwert in den Vordergrund der Auswertung zu stellen, erst aus den explorativen Ergebnissen der Studien in Niedersachsen und Berlin ergab.

Mit Messungen über 24 Stunden für 2.405 Teilnehmer, darunter 690 Familien mit einem leukämiekranken Kind und 1.715 Kontrollfamilien, ist die gepoolte deutsche Studie die weltweit größte Studie zur Frage, ob Leukämieerkrankungen im Kindesalter mit häuslichen Magnetfeldern assoziiert sind (die britische Studie (UKCCSI, 1999) umfaßt durch die unterschiedlichen Fallgruppen insgesamt zwar mehr Teilnehmer, die Auswertungen für Leukämien beruhen aber auf weniger Teilnehmern als die deutsche Studie). Dennoch ist die deutsche Studie nicht die aussagekräftigste Untersuchung. Dies liegt daran, daß Magnetfelder über 0,2µT in Deutschland sehr selten sind. In der gepoolten Analyse waren 1,5% aller Kontrollkinder (26 von 1.705) mit medianen Magnetfeldern $\geq 0,2\mu\text{T}$ exponiert. Daraus ergibt sich für die deutsche Studie eine statistische Power von 72%, um bei einseitiger Fragestellung ein relatives Risiko von 1,5 nachweisen zu können. Nur 0,3% aller Kontrollkinder waren gegenüber Magnetfeldern $\geq 0,4\mu\text{T}$ exponiert, so daß die Ergebnisse für höhere Expositionen weiterhin auf wenigen Teilnehmern beruhen.

Tabelle 3.10.1 zeigt die Ergebnisse der gepoolten Analyse. Für den Median der 24h-Messung ergibt sich bei $\geq 0,2\mu\text{T}$ auf der Basis von 18 Fällen (2,6%) und 26 Kontrollen (1,5%) ein adjustiertes Odds Ratio von 1,58 (p-Wert: 0,16). Bei einer mehrstufigen Kategorisierung der Exposition sind praktisch keine erhöhten Odds Ratios für die Kategorien 0,1- $<0,2\mu\text{T}$ und 0,2- $<0,4\mu\text{T}$ zu sehen, für die höchste Expositionsklasse $\geq 0,4\mu\text{T}$ errechnet sich aber auf der Basis von 7 Fällen (1,0%) und 5 Kontrollen (0,3%) ein Odds Ratio von 3,53. Dieser Risikoschätzer ist statistisch signifikant erhöht (p-Wert: 0,05). Beim Nachtwert $\geq 0,2\mu\text{T}$ ist eine starke Assoziation zu beobachten: das Odds Ratio, basierend auf 21 Fällen (3,0%) und 17 Kontrollen (1,0%), liegt bei 2,80 und ist statistisch signifikant erhöht (p-Wert $<0,01$). Einen Trend mit steigendem Risiko bei zunehmender Exposition zeigt die mehrstufige Kategorisierung der Exposition während der Nacht. Das Odds Ratio liegt für 0,1- $<0,2\mu\text{T}$ bei 1,33 (p-Wert: 0,15), für 0,2- $<0,4\mu\text{T}$ bei 2,40 (p-Wert: 0,03) und für $\geq 0,4\mu\text{T}$ bei 4,28 (p-Wert $<0,01$). Dieser Trend ist ebenfalls statistisch signifikant (p-Wert für Trend $<0,01$). Auch beim Nachtwert $\geq 0,4\mu\text{T}$ sind 7 Fälle und 5 Kontrollen exponiert. Die Assoziation ist dennoch stärker als auf der Basis des Medians über 24h, da in der Baseline-Kategorie des Nachtwerts weniger Fälle aber mehr Kontrollen als in der Baseline-Kategorie des Medians der 24h-Messung sind.

Tabelle 3.10.1. Gepoolte Auswertungen der deutschen EMF-Studien

	<0,2µT	≥0,2µT	<0,1µT	0,1-<0,2µT	0,2-<0,4µT	≥0,4µT
Median 24h-Messung Kinderzimmer						
Fälle	672	18	629	43	11	7
Kontrollen	1.689	26	1.595	94	21	5
OR (95%-KI) ^a	1,00	1,58 (0,83-3,03)	1,00	1,08 (0,73-1,61)	1,19 (0,55-2,57)	3,53 (1,01-12,3)
Arithmetischer Mittelwert 24h-Messung Kinderzimmer						
Fälle	667	23	606	61	17	6
Kontrollen	1.678	37	1.560	118	32	5
OR (95%-KI) ^a	1,00	1,51 (0,86-2,65)	1,00	1,28 (0,90-1,80)	1,33 (0,71-2,50)	3,02 (0,82-11,2)
Nachtwert (Median 22-6 Uhr)						
Fälle	669	21	625	44	14	7
Kontrollen	1.698	17	1.607	91	12	5
OR (95%-KI) ^a	1,00	2,80 (1,42-5,52)	1,00	1,33 (0,90-1,97)	2,40 (1,07-5,37)	4,28 (1,25-14,7)

^a adjustiertes Odds Ratio unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Geburtsjahr, Sozialstatus, Gebietstyp, Studienzugehörigkeit (vierstufig) und Ost-/Westdeutschland (Berlin-Studie)

Subgruppenanalysen zeigen, daß die Assoziation ausschließlich auf den jüngeren Kindern beruht. Für die 0-4-jährigen ist bei ≥0,2µT sowohl für den Median über 24h (OR 3,34; 95%-KI: 1,25-8,96) als auch den Nachtwert (OR 5,55; 95%-KI: 1,94-15,8) das Odds Ratio statistisch signifikant erhöht. Für die 5-14-jährigen ist keine Assoziation zu sehen. Auf Basis der Medians über 24h ergibt sich sogar ein erniedrigtes Odds Ratio von 0,79 (95%-KI: 0,30-2,12), das Odds Ratio für den Nachtwert ist nur schwach erhöht (OR 1,49; 95%-KI: 0,55-4,05).

Des weiteren ist bemerkenswert, daß bei einer Risikoschätzung getrennt für Teilnehmer mit höherem und Teilnehmer mit normalen Sozialstatus die Ergebnisse sehr konsistent sind. Für die deutlich größere Gruppe der Teilnehmer mit normalem Sozialstatus liegt für den Median der 24h-Messung bei ≥0,2µT das Odds Ratio bei 1,67 (95%-KI: 0,78-3,56) und für den Nachtwert beim gleichen Cutpoint bei 3,00 (95%-KI: 1,34-6,70). Nur wenig abweichend davon präsentieren sich die entsprechenden Odds Ratios in der Gruppe der Teilnehmer mit hohem Sozialstatus, nämlich 1,53 (95%-KI: 0,39-6,00) für den Median über 24h und 3,89 (95%-KI: 0,88-17,2) für den Nachtwert. Da diese Gruppe allerdings viel weniger Teilnehmer umfaßt, sind die Konfidenzintervalle erheblich breiter. Diese Ergebnisse erscheinen uns wichtig, wenn später ein möglicher Einfluß durch selektive Studienteilnahme diskutiert wird (s.a. 4.1).

4. Diskussion

4.1 Stärken und Grenzen der Studie

Im folgenden sollen die Stärken der Studie herausgearbeitet und die Schwachstellen der Studie diskutiert werden. Die Stärken der Studie sind die Studiengröße, der Bevölkerungsbezug inklusive der Repräsentativität für das gesamte Gebiet West-Deutschlands und die etablierte Methode der Magnetfeldmessung, die eine Identifizierung der Feldquellen erlaubt. Eine kritische Schwachstelle der Studie ist der lange Zeitraum, der zwischen der Meßphase und der für die Exposition relevanten Zeitperiode, nämlich dem Zeitraum vor der Diagnosestellung des Kindes, verging. Eine weitere Grenze der Aussagekraft der Studie ist die geringe Anzahl starker exponierter Kinder, so daß trotz der großen Studienpopulation die Risikoschätzer mit einer hohen statistischen Unsicherheit verbunden sind. Dies ist insbesondere für höhere magnetische Felder ab $0,4\mu\text{T}$ der Fall. Eine Schwachstelle der Studie sind auch die Teilnahmeraten von etwa 66%, aus denen die Tendenz erkennbar war, daß eher Familien mit höherem Sozialstatus zu einer Messung bereit waren.

Die Studienpopulation der EMF II-Studie setzte sich aus Teilnehmerfamilien zweier umfassender Fallkontroll-Studien des Deutschen Kinderkrebsregisters zusammen. Messungen des häuslichen Magnetfeldes in der vor der Diagnose am längsten bewohnten Wohnung konnten für 514 Familien mit einem leukämiekranken Kind und 1.301 Familien von Kontrollkindern durchgeführt werden. Mit insgesamt 1.815 Studienteilnehmern gehört die EMF II-Studie zu den weltweit größten Studien. Zählt man die beiden vorangegangenen Studien in Niedersachsen und Berlin hinzu, so ergibt sich die weltweit größte, methodisch weitgehend einheitliche Studienbasis, um der Frage nach einer Assoziation zwischen Leukämien im Kindesalter und dem Auftreten höherer Magnetfelder nachzugehen. Ein Vorteil der deutschen Studie, vor allem im Vergleich zu den amerikanischen Studien, ist der Bevölkerungsbezug nicht nur für die Fälle, sondern auch die Kontrollkinder. Diese wurden über Einwohnermeldeämter aus den gleichen Gemeinden selektiert, in welchen die erkrankten Kinder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lebten. Die Kontrollpopulation ist deshalb eine repräsentative Vergleichsgruppe aus dem gesamten Gebiet West-Deutschlands. In den amerikanischen Studien wurden Kontrollkinder mit Hilfe des Random Digit Dialing (s.a. 1.2) gewonnen, ein Verfahren, das gegen verschiedene Verzerrungsmöglichkeiten anfällig ist (z.B. Funkhouser et al., 2000).

Das in der EMF II-Studie eingesetzte Meßprotokoll wurde in Vorstudien validiert und hatte sich bereits in den kleineren Studien in Niedersachsen und Berlin bewährt. Neben einer Messung über 24 Stunden im Kinderzimmer wurde eine zweite Kontrollmessung in einem weiteren Zimmer der Wohnung durchgeführt. Die parallele Betrachtung der tageszeitlichen Verläufe half bei der Auffindung von Meßartefakten oder ungewöhnlichen Einzelmeßwerten. Die zweite Messung unterstützte auch bei der Suche nach einer Feldquelle, da mit Hilfe einer Skizze zur Lage der Wohnung und der Differenz der Meßwerte der beiden Messungen die Richtung bestimmt werden konnte, in der die Feldquelle liegen mußte. Ergänzend zu den Messungen über 24 Stunden wurden auch noch Kurzzeitmessungen mit einem Meßrad in allen Räumen der Wohnung durchgeführt. Über die Meßwege konnte in den meisten Fällen die Feldquelle direkt geortet werden. Mit einer weiteren Kurzzeitmessung im Kinderzimmer stand ein zusätzlicher Vergleichswert zur Kontrolle der Langzeitmessung zur Verfügung, da die gemessene Magnetfeldstärke der Kinderzimmer-Spotmessung mit dem Meßwert der Langzeitmessung im entsprechenden Zeitintervall übereinstimmen mußte. Die Feldquelle konnte für alle Messungen mit durchschnittlichen oder nächtlichen Werten $\geq 0,2\mu\text{T}$ eindeutig bestimmt werden. Dies ermöglichte uns die Prüfung, ob die Meßwerte auch für den ätiologisch relevanten Zeitraum plausibel waren und ob Artefakte oder Manipulationen das Meßergebnis beeinflussen konnten. Bei den Messungen der $16\frac{2}{3}$ Hz-Magnetfelder wurde bei dieser Überprüfung eine Hochspannungsleitung der Bundesbahn identifiziert, die erst mehrere Jahre nach der Diagnose des Kindes installiert wurde. Bei den 50 Hz-Messungen wurden zwei Meßartefakte gefunden, verursacht durch eine Beleuchtungsvorrichtung eines Aquariums bzw. einen alten Fernsehapparat. Im Meßprotokoll waren also verschiedene Maßnahmen verankert, um Fehler bei den Messungen zu minimieren.

Ein kritischer Punkt der EMF II-Studie ist der lange Zeitraum zwischen dem Datum der Messung und der Zeitperiode, für die diese gemessene Magnetfeldstärke als repräsentativ erachtet wird. Die Zeitdifferenz lag zwischen 3 und 12 Jahren, wobei sie bei knapp der Hälfte aller Studienteilnehmer kürzer

als 5 Jahre war. Während dieses Zeitraums waren sowohl außerhäusliche Änderungen bei der Energieversorgung als auch bei der Stromversorgung innerhalb des Hauses denkbar. Vor der Aufstellung der Meßgeräte erkundigten sich deshalb die Meßteams, ob eine sichtbare elektrische Einrichtung in Hausnähe entweder erst in den letzten Jahren neu hinzukam oder vor kurzem abgebaut wurde. Ebenso wurde die Familie nach relevanten Änderungen im Haus befragt, ob z.B. die elektrische Installation erneuert wurde, maßgebliche bauliche Änderungen am Haus vorgenommen wurden (z.B. Aufstockung um weitere Etagen) oder eine hausinterne Feldquelle, z.B. Fußbodenheizung, neu eingebaut wurde. Einige Messungen führte man aus diesen Gründen nicht durch, insbesondere nach Abriß und Neubau des Hauses, nach einer Komplettsanierung oder wenn die Wohnung nicht mehr bewohnt wurde. Es ist allerdings nicht auszuschließen, daß sich einige Familien nicht an solche Veränderungen erinnerten oder sich auch nicht erinnern konnten, da sie zur Zeit der Veränderung noch nicht in der betreffenden Wohnung wohnten. Daß im ätiologisch relevanten Zeitraum eine Feldquelle vorhanden war, die zum Zeitpunkt der Messung nicht mehr bestand, kann folglich nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Um den umgekehrten Fall nach Möglichkeit auszuschließen, also daß eine Feldquelle ein höheres Magnetfeld produzierte, das in dieser Intensität im ätiologisch relevanten Zeitraum noch nicht auftrat, wurden alle Messungen mit Durchschnittswerten oder Nachtwerten $\geq 0,2\mu\text{T}$ einer Einzelbetrachtung unterzogen. Für jede Wohnung konnte die Feldquelle eindeutig identifiziert werden. Bei einigen Wohnungen mit hausinternen Quellen oder Feldquellen außerhalb des Hauses im Niederspannungsbereich wurden am Ende der Meßphase (Dezember 1999) die Messungen noch einmal wiederholt. Auch zwischen der Nachmessung und der ersten Messung lagen mehrere Monate bis wenige Jahre. Alle Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$, nachts wie tagsüber, konnten hierbei nicht nur bestätigt werden, sondern auch die tageszeitlichen Verläufe zwischen der Hauptmessung und der Nachmessung stimmten gut überein. Trotz dieser Maßnahmen kann es dennoch sein, daß bei einer Messung mehrere Jahre früher andere Magnetfeldstärken gemessen worden wären.

Ein Problem ergab sich auch daraus, daß zum Zeitpunkt der Messung etwa ein Drittel der Studienteilnehmer aus den entsprechenden Wohnungen verzogen waren. Hier mußten nicht nur die Angaben der neuen Besitzer oder Mieter zu baulichen Veränderungen oder Modernisierungen als kritisch erachtet werden, sondern in manchen Fällen ist auch die Aufstellung des Meßgerätes im Kinderzimmer mit Skepsis zu betrachten. Es gab durchaus Fälle, in denen die Nachmieter selbst keine Kinder und demzufolge auch gar kein Kinderzimmer hatten. Es war auch denkbar, daß die Nachmieter sich für ein anderes Zimmer als Kinderzimmer entschieden als ihre Vorgänger. Während bei kleineren Wohneinheiten die Nachmieter die Familie des Studienteilnehmers noch kannten, war dies in Mehrfamilienhäusern eher selten. Hier hatten die Nachmieter oft eine leerstehende Wohnung übernommen oder aufgrund der höheren Fluktuation hatten zwischen dem Nachmieter zum Zeitpunkt der Messung und dem Studienteilnehmer schon andere Familien die Wohnung bewohnt. Für eine Bewertung, ob die Geräteaufstellung bei Nachmietern eine potentielle Fehlerquelle für die Studie darstellte, konnten wir einerseits die Kontrollmessung im zweiten Raum der Wohnung heranziehen, um beurteilen zu können, ob die Kategorisierung der Wohnung $\geq 0,2\mu\text{T}$ von der Wahl des Zimmers abhing oder nicht. Zudem konnten wir bei den Auswertungen die Messungen auf diejenigen Wohnungen einschränken, in denen zum Zeitpunkt der Messung noch die Familie des Studienteilnehmers wohnte. Aus beiden Kontrollmöglichkeiten ergaben sich keine Hinweise auf eine Verzerrung der Studienergebnisse aufgrund der vielen von Nachmietern bewohnten Wohnungen.

Die lange Zeitspanne zwischen dem Expositionszeitraum und dem Meßzeitraum war bereits vor Studienbeginn bekannt. Dennoch entschieden sich der Forschungsverbund, der Geldgeber der Studie und wir bewußt für die Durchführung der Studie. Ein wichtiger Grund waren die ansonsten sehr günstigen Ausgangsbedingungen. Die Daten zu allen Wohnorten von fast 3.000 Familien lagen vor. Die Studienpopulation umfaßte alle während 1992 und 1994 in West-Deutschland aufgetretenen Leukämiefälle bei Kindern. Eine repräsentative Stichprobe gesunder Kontrollkinder aus der gleichen Studienregion war verfügbar. Alle Familien waren detailliert zu vielen verschiedenen Faktoren befragt worden, von denen einige auch in die EMF II-Studie eingingen. Die Rekrutierung einer „aktuelleren“ Studienbasis für die EMF II-Studie wäre mit einem kaum zu rechtfertigenden finanziellen Aufwand verbunden gewesen.

Ein Einwand gegen eine stationäre Langzeitmessung im Kinderzimmer könnte sein, daß mit dieser Meßmethode Expositionen in anderen Bereichen der Wohnung und außerhäusliche Expositionen in

Kindergarten oder Schule nicht erfaßt werden. Gerade die außerhäusliche Exposition stellt aber ein großes Problem dar. So ist das Kind, wenn es außer Haus ist, an sehr vielen verschiedenen Orten. Es ist deshalb anzunehmen, daß die jeweilige Aufenthaltsdauer an solchen außerhäuslichen Stellen im Vergleich zur Gesamtaufenthaltsdauer im Kinderzimmer eher kurz ist (selbst in der Schule, wo sich das Kind auch an mehreren Orten aufhält). Deshalb muß man, wenn man Messungen außerhalb des Hauses berücksichtigt, bei ungünstiger Gewichtung nicht unbedingt genauer liegen als bei einer Vernachlässigung außerhäuslicher Expositionen. Auch die Berücksichtigung von Messungen in anderen Räumen der Wohnung verbessert nicht zwingenderweise die Qualität des Expositionsmaßes. Mehr Messungen bedeuten nicht nur mehr Daten für die Modellierung einer individuellen Exposition, sie bedeuten auch mehr Fehlerquellen, da bei jeder einzelnen Messung die Gefahr besteht, daß die Expositionssituation während der Messung für den relevanten zurückliegenden Zeitraum nicht repräsentativ war. In der britischen Studie (s.a. 1.2) verfolgte man den Ansatz, Messungen an vielen verschiedenen Aufenthaltsorten des Kindes vorzunehmen. Da man mit den Messungen sehr zeitnah an der Diagnosestellung lag, dürfte die Fehlerquelle der nicht repräsentativen Expositionssituationen weniger entscheidend gewesen sein. Allerdings sparte man in dieser Studie an anderer Stelle, indem man die ausführlichen Messungen nur dann durchführte, wenn eine 90-minütige Kurzzeitmessung während der ersten Meßphase einen höheren Magnetfeldwert ergab. Doch gerade unsere Studie ist ein Beleg dafür, daß man mit diesem Ansatz auch durchaus langandauernde höhere Magnetfeldstärken übersehen kann. Auch die Messung mit einem Personendosimeter ist nicht unbedingt besser geeignet als die stationäre Messung, da sie ebenfalls erst nach der Diagnosestellung erfolgt und das Kind in der Regel inzwischen andere Gewohnheiten beim Tagesablauf angenommen hat. Für die EMF II-Studie war der Einsatz von Personendosimetern gänzlich ausgeschlossen, weil die Kinder inzwischen 3 bis 12 Jahre älter als im interessierenden Expositionszeitraum waren und sich ihr Tagesablauf somit entscheidend verändert hatte.

Bei allen Methoden der Erfassung einer Magnetfeldexposition besteht die Gefahr der Fehlklassifikation. Fehlklassifikation bedeutet, daß entweder Kinder, die eigentlich häufig Magnetfeldern $\geq 0,2\mu\text{T}$ ausgesetzt waren, als nicht exponiert eingestuft werden, oder daß Kinder, die als stärker exponiert eingestuft werden, in Wirklichkeit kaum oder nie Magnetfeldern $\geq 0,2\mu\text{T}$ ausgesetzt waren. Fehlklassifikationen sind auch in unserer Studie nicht ausgeschlossen. Ist dieser Fehler jedoch zufälliger Natur, d.h. Fehlklassifikationen sind für erkrankte und nicht erkrankte Kinder gleich wahrscheinlich, dann wird bei den Auswertungen eine mögliche Assoziation unterschätzt (die sogenannte nicht-differentielle Mißklassifikation führt allenfalls zu einer Verschleierung eines Effektes, jedoch nicht zu einer Vortäuschung eines nicht vorhandenen Effektes). Eine Expositionserhebung mit einem Meßgerät ist aufgrund der Objektivität des Instrumentes in der Regel nur zufälligen Fehlern unterworfen. Um auch eine Beeinflussung der Meßteams auszuschließen, wurden diese verblindet, d.h. sie waren nicht informiert, ob sie gerade eine Messung in der Wohnung eines Fallkinds oder eines Kontrollkinds durchführten.¹ Für die EMF II-Studie ergibt sich daraus, daß es unwahrscheinlich ist, daß die beobachtete Assoziation mit dem Nachtwert Folge von Fehlklassifikationen ist.

Zu einer Vortäuschung eines nicht vorhandenen Effektes kann es kommen, wenn die Studienbasis nicht repräsentativ für die Bevölkerung ist. Ein Vorteil der EMF II-Studie war zwar gerade die Repräsentativität für die deutsche Bevölkerung, weil das Deutsche Kinderkrebsregister systematisch alle bösartigen Neubildungen bei Kindern flächendeckend für Deutschland registriert und die Gruppe der Kontrollkinder über vollständige Listen der Einwohnermeldeämter selektiert wurde, jedoch nahmen nicht alle potentiellen Studienteilnehmer an den Studien teil. Letztendlich konnten in der EMF II-Studie noch Magnetfeldmessungen für etwa die Hälfte des Gesamtkollektivs durchgeführt werden (s.a. 3.1). Zu einer Verzerrung der Ergebnisse (auch einer Überschätzung eines Effektes) kann es kommen, wenn die zu untersuchende Exposition mit dem Teilnahmeverhalten von Fällen und Kontrollen in unterschiedlicher Form assoziiert ist. Eine direkte Beziehung zwischen dem Teilnahmeverhalten und einer Magnetfeldexposition ist nicht zu erwarten, da keiner der Teilnehmer über seine Exposition informiert war. Eine indirekte Beziehung ist allerdings denkbar, wenn Magnetfelder und

¹ während der Studiendurchführung waren alle Mitarbeiter des Forschungsverbunds sowie weitgehend auch die Mainzer Mitarbeiter verblindet; bei den Messung vor Ort war es in manchen Fällen für die Meßteams aber ersichtlich, daß sie eine Messung in der Wohnung eines leukämiekranken Kindes durchführten, oder sie wurden von den Eltern auf die Krankheit ihres Kindes hingewiesen

das Auftreten von Leukämieerkrankungen mit sozialen Faktoren assoziiert sind und die sozialen Faktoren das Teilnahmeverhalten beeinflussen.

Bereits in der Ausgangsstudienbasis der EMF II-Studie bestand eine Ungleichverteilung des Sozialstatus nach Fällen und Kontrollen. Während die Familien mit erkrankten Kindern generell an einer Teilnahme an den Fallkontroll-Studien interessiert waren, nahmen unter den Familien nicht erkrankter Kinder eher die aus höheren Einkommensklassen teil (s.a. 3.1). Auch in der EMF II-Studie bestand die Tendenz, daß Familien mit höherem Sozialstatus teilnahmebereiter waren, hier war dies für Fälle und Kontrollen allerdings nicht unterschiedlich. Tendenziell wohnten Familien mit höherem Sozialstatus häufiger in Häusern mit wenigen Wohneinheiten und in diesen wurden höhere Magnetfelder seltener gemessen als in Wohnblocks. Um diese potentielle Störquelle in den Risikoanalysen zu berücksichtigen, wurde der Sozialstatus und in weiterführenden Analysen auch der Haustyp im Berechnungsmodell berücksichtigt. Dabei zeigte sich kein wesentlicher Einfluß auf das Ergebnis. Es erscheint somit sehr unwahrscheinlich, daß die starke Assoziation zwischen Kinderleukämie und einer nächtlichen Magnetfeldexposition Ergebnis unterschiedlichen Teilnahmeverhaltens ist. Was wir nicht abschätzen können, ist, ob es bei der großen Anzahl von Nichtteilnehmern nicht zufällig zu einer Verzerrung der Studienergebnisse kommen konnte.

Ein aus technischer Sicht bedeutender Nachteil der EMF II-Studie ist die niedrige Prävalenz magnetischer Felder $\geq 0,2\mu\text{T}$. Selbst für die Gesamtpopulation aller drei EMF-Studien mit immerhin 2.405 Teilnehmern (s.a. 3.10) wurden nur für 44 Kinder durchschnittliche und nur für 38 Kinder nächtliche Magnetfeldstärken $\geq 0,2\mu\text{T}$ gemessen. Damit sind trotz der aufwendigen, umfangreichen Studien die Risikoschätzer für die Magnetfeldexposition noch immer mit einer hohen statistischen Unsicherheit verbunden. So liegt zum Beispiel der Risikoschätzer für eine nächtliche Exposition in einem doch beträchtlichen Schwankungsbereich einer 1,4 bis 5,5-fachen Erhöhung. Diese Limitierung der Auswertungsmöglichkeiten aus statistischer Sicht ist allerdings ein erfreuliches Ergebnis aus Sicht der öffentlichen Gesundheit. Unter der Annahme, die Assoziation zwischen Leukämien bei Kindern und magnetischen Feldern sei kausaler Natur, wären aufgrund der niedrigen Prävalenz nur sehr wenige Leukämiefälle pro Jahr auf diese Exposition zurückzuführen (s.a. 4.3, Bewertung).

4.2 Konsistenz mit anderen Studien

In Tabelle 4.2.1 werden die Ergebnisse der EMF II-Studie mit vorangegangenen internationalen Studien in Beziehung gesetzt. Der Vergleich wird insbesondere mit den in den Meta-Analysen von Ahlbom et al. (2000) und Greenland et al. (2000) präsentierten Ergebnissen gezogen (s.a. 1.2). In der Meta-Analyse von Ahlbom et al. (2000) wurde ein statistisch signifikant erhöhtes Odds Ratio für durchschnittliche Magnetfelder $\geq 0,4\mu\text{T}$ beobachtet, wobei die stärkste Evidenz der Einzelstudien aus der großen amerikanischen Studie stammte (Linnet et al., 1997) und praktisch keine Hinweise auf eine Assoziation in der großen britischen Studie gefunden wurden (UKCCSI, 1999). Keine erhöhten Risikoschätzer wurden für Magnetfelder zwischen 0,1 und $0,4\mu\text{T}$ beobachtet. In die Meta-Analyse von Greenland et al. (2000) gingen fünf Studien mit Langzeitmessungen des Magnetfeldes ein, davon vier, die auch von Ahlbom et al. (2000) berücksichtigt wurden. In den meisten dieser Studien wurden konsistent Odds Ratios von etwa 1,5 beobachtet, so daß sich für die gesamten Studien bei $>0,3\mu\text{T}$ ebenfalls eine statistisch signifikante Assoziation ergab. Für weitere Details zu den Einzelstudien und den beiden Meta-Analysen sei auf Kapitel 1.2 verwiesen. Beide Meta-Analysen umfaßten unsere Studien in Niedersachsen und Berlin (Michaelis et al., 1998).

Mit der Aufstellung in Tabelle 4.2.1 zeigt sich, daß die Ergebnisse der EMF II-Studie konsistent mit dem derzeitigen epidemiologischen Kenntnisstand sind. Betrachtet man die Ergebnisse der gepoolten deutschen Studien, so zeigen sich für die Expositionskategorien $0,1-<0,2\mu\text{T}$, $0,2-<0,4\mu\text{T}$ und $\geq 0,4\mu\text{T}$ Odds Ratios von 1,08, 1,19 und 3,53, die gut zu den von Ahlbom et al. (2000) ermittelten Risikoschätzern von 1,08, 1,11 und 2,00 passen. Ähnlich stellt sich die Situation dar, wenn man den Vergleich mit der Meta-Analyse von Greenland et al. (2000) zieht. Der einzige Unterschied ist, daß die Odds Ratios unserer deutschen Studien für die höchsten Expositionsklassen höher liegen als die der Meta-Analysen. Grund hierfür kann der niedrige Anteil exponierter Studienteilnehmer sein, denn die Odds Ratios $\geq 0,4\mu\text{T}$ bzw. $>0,3\mu\text{T}$ unserer deutschen Studien haben weite Konfidenzintervalle, die die Konfidenzintervalle der Odds Ratios der Meta-Analysen komplett umschließen.

Wurde noch vor wenigen Jahren vermutet, daß eine Assoziation zwischen Kinderleukämie und Magnetfeldern bereits bei Feldstärken $\geq 0,2\mu\text{T}$ existieren könnte (NIEHS, 1998), so muß dieser Cutpoint aufgrund der Meta-Analysen nach oben korrigiert werden. Praktisch keine Assoziation beobachtete man für Magnetfeldstärken unter $0,3\mu\text{T}$. Bei Magnetfeldern $>0,3\mu\text{T}$ beobachteten Greenland et al. (2000) einen Risikoschätzer von 1,7. Ahlbom et al. (2000) fanden eine Verdopplung des Kinderleukämierisikos bei $\geq 0,4\mu\text{T}$. Diese Ergebnisse konnten mit der EMF II-Studie bestätigt werden. Auch hier zeigt sich die Assoziation mit Magnetfeldern nur für die höchste Expositionsstufe, die statistisch signifikant wird, wenn die Daten der Studien in Niedersachsen und Berlin mit einbezogen werden. Diese Beobachtung hat Auswirkungen auf einen möglichen Effekt auf Populationsniveau, da deutlich weniger Kinder gegenüber Magnetfeldern $\geq 0,4\mu\text{T}$ exponiert sind als gegenüber Feldstärken $\geq 0,2\mu\text{T}$.

Die besondere Bedeutung der Meta-Analysen liegt auch in der Stabilisierung der Fallzahlen. Das statistisch signifikant erhöhte Odds Ratio von 2 bei einem Cutpoint von $\geq 0,4\mu\text{T}$ (Ahlbom et al., 2000) basiert auf der Beobachtung, daß statt erwartet 24,2 exponierten leukämiekranken Kindern eine Zahl von 44 Erkrankungsfällen beobachtet wurde. Schätzt man grob ab, welchen Einfluß die EMF II-Studie auf dieses Ergebnis hätte, so stehen danach 47 beobachtete Fälle etwas weniger als 26 erwarteten Fällen gegenüber.

Tabelle 4.2.1. Konsistenz mit anderen Studien

Studien (aus Ahlbom et al. (2000))	$<0,1\mu\text{T}$	$0,1-<0,2\mu\text{T}$	$0,2-<0,4\mu\text{T}$	$\geq 0,4\mu\text{T}$
Linnet et al., 1997; USA ^a	1,00	1,11 (0,81-1,53)	1,01 (0,65-1,57)	3,44 (1,24-9,54)
Michaelis et al., 1998; Deutschland ^a	1,00	1,24 (0,58-2,64)	1,67 (0,48-5,83)	2,00 (0,26-15,2)
Dockerty et al., 1999; Neuseeland ^a	1,00	0,67 (0,20-2,20)	4 Fälle/0 Kontr.	0 Fälle/0 Kontr.
McBride et al., 1999; Kanada ^a	1,00	1,29 (0,84-1,99)	1,39 (0,78-2,48)	1,55 (0,65-3,68)
UKCSSI, 1999; Großbritannien ^a	1,00	0,84 (0,57-1,24)	0,98 (0,50-1,93)	1,00 (0,30-3,37)
Ahlbom et al., 2000; Meßstudien ^b	1,00	1,05 (0,86-1,28)	1,15 (0,85-1,54)	1,87 (1,10-3,18)
Ahlbom et al., 2000; alle Studien ^c	1,00	1,08 (0,89-1,31)	1,11 (0,84-1,47)	2,00 (1,27-3,13)
EMF-II Studie (Tab. 3.6.1)	1,00	1,15 (0,73-1,81)	1,16 (0,43-3,11)	5,81 (0,78-43,2)
Deutsche Studien (Tab. 3.10.1) ^d	1,00	1,08 (0,73-1,61)	1,19 (0,55-2,57)	3,53 (1,01-12,3)
Studien (aus Greenland et al. (2000))	$\leq 0,1\mu\text{T}$	$0,1-\leq 0,2\mu\text{T}$	$0,2-\leq 0,3\mu\text{T}$	$>0,3\mu\text{T}$
London et al., 1991; USA ^e	1,00	0,96 (0,54-1,73)	0,75 (0,22-2,53)	1,53 (0,67-3,50)
Linnet et al., 1997; USA ^e	1,00	1,07 (0,82-1,39)	1,01 (0,64-1,59)	1,51 (0,92-2,49)
Michaelis et al., 1998; Deutschland ^a	1,00	1,45 (0,78-2,72)	1,06 (0,27-4,16)	2,48 (0,79-7,81)
Dockerty et al., 1999; Neuseeland ^e	1,00	0,65 (0,26-1,63)	2,83 (0,29-27,9)	3 Fälle/0 Kontr.
McBride et al., 1999; Kanada ^e	1,00	0,89 (0,62-1,29)	1,27 (0,74-2,20)	1,42 (0,63-3,21)
Greenland et al., 2000 ^f	1,00	1,01 (0,84-1,21)	1,06 (0,78-1,44)	1,68 (1,23-2,31)
EMF-II Studie	1,00	1,15 (0,73-1,81)	1,16 (0,40-3,38)	3,01 (0,65-13,9)
Deutsche Studien ^d	1,00	1,09 (0,73-1,61)	1,18 (0,50-2,75)	2,51 (0,91-6,90)

^a Odds Ratios der Einzelstudien aus Ahlbom et al., 2000 (s.a. 1.2)

^b Gepooltes Odds Ratio der Studien mit stationärer Langzeitmessung (s.a. 1.2)

^c Gepooltes Odds Ratio aller Studien in Ahlbom et al., 2000 (s.a. 1.2)

^d Gepooltes Odds Ratio der EMF II-Studie und den EMF-Studien in Niedersachsen und Berlin (Michaelis et al., 1997; Michaelis et al., 1998)

^e Odds Ratios der Einzelstudien aus Greenland et al., 2000 (s.a. 1.2)

^f Gepooltes Odds Ratio aller Studien in Greenland et al., 2000 (s.a. 1.2)

In der EMF II-Studie wurde die stärkste Assoziation für nächtliche Magnetfeldexpositionen beobachtet (s.a. 3.6). Dies bestätigte unsere eigene Hypothese aus früheren Studien (Michaelis et al., 1997; Schüz, 1997). In der Zwischenzeit wurden auf unsere Anregung hin auch für die amerikanische Studie des National Cancer Institute (Linnet et al., 1997) Risikoanalysen auf Basis einer nächtlichen Exposition durchgeführt (Auvinen et al., 2000). Das Odds Ratio auf Basis des Medians zwischen 22 und 6 Uhr für das 90%-Perzentil der empirischen Verteilung gegenüber der Vergleichskategorie (0-49%) war hier 1,50 (95%-Konfidenzintervall: 0,94-2,46). Somit lagen wie in unseren Studien die Risiko-

schätzer für eine nächtliche Exposition höher als für eine Exposition über 24 Stunden (Auvinen et al. (2000) berichteten für den Median über 24 Stunden ein Odds Ratio von 1,28). Damit war die Assoziation mit dem Nachtwert in der US Studie nicht so stark wie in der EMF II-Studie, allerdings waren auch die Meßprotokolle nicht identisch und aus der amerikanischen Studie wurden Kinder mit Morbus Down ausgeschlossen (Linnet et al., 1997). Da es weitere Studien mit Messungen über 24 Stunden gibt, erscheint es sinnvoll, hier in einer weiteren Meta-Analyse zu klären, ob die Assoziation zwischen Leukämien im Kindesalter und einer nächtlichen Magnetfeldexposition konsistent in allen Studien zu beobachten ist.

4.3 Interpretation der Ergebnisse und Bewertung

Ergebnisse im Sinne der Studienhypothesen

Die konfirmatorischen Hypothesen waren: 1) Kinder, die mit einem häuslichen 50 Hz-Magnetfeld von durchschnittlich über $0,2\mu\text{T}$ exponiert wurden, haben ein höheres Risiko an einer Leukämie zu erkranken als nicht-exponierte Kinder. 2) Die Assoziation zwischen der Magnetfeldexposition und Leukämie im Kindesalter ist stärker, wenn Kinder, die während der Nacht einem Magnetfeld von $0,2\mu\text{T}$ ausgesetzt waren, als exponiert betrachtet werden. Konnten diese Hypothesen bestätigt werden?

Hypothese 1 konnte durch die EMF II-Studie nicht bestätigt werden. Zwischen medianen Magnetfeldern $\geq 0,2\mu\text{T}$ und dem Auftreten von Leukämien im Kindesalter bestand nur eine schwache Assoziation, die im Bereich der Zufallsschwankungen lag. Eine stärkere Assoziation wurde für mediane Magnetfelder $\geq 0,4\mu\text{T}$ beobachtet. Das Ergebnis ist aber allein fast ohne Aussagekraft, da es auf nur 6 exponierten Studienteilnehmern (0,3% des Gesamtkollektivs) beruht. Es gewinnt jedoch an Bedeutung, da es mit internationalen Studien konsistent ist (Ahlbom et al., 2000).

Hypothese 2 wurde aufgrund von Beobachtungen bei unseren früheren Studien formuliert (Michaelis et al., 1997; Schüz, 1997). Die Hypothese, daß eine statistische Assoziation zwischen Magnetfeldern $\geq 0,2\mu\text{T}$ während der Nacht und Kinderleukämie besteht, wurde durch die EMF II-Studie bestätigt. Wir beobachteten für nächtliche Expositionen $\geq 0,2\mu\text{T}$ eine statistisch signifikante Assoziation. Bei einer Betrachtung von mehreren Expositionsstufen ergab sich die Tendenz, daß bei steigender Exposition im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung auch das Kinderleukämierisiko anstieg. Das Ergebnis, daß eine nächtliche Exposition stärker mit Leukämieerkrankungen bei Kindern assoziiert ist als eine über 24 Stunden gemessene Exposition, wurde konsistent für alle drei deutschen EMF-Studien beobachtet und in der EMF II-Studie konsistent für Teilnehmer der bundesweiten Studie und der KKW-Fallkontroll-Studie. Außer in den deutschen Studien wurde die nächtliche Exposition nur in einer amerikanischen Studie separat betrachtet (Auvinen et al., 2000). Hier war die Assoziation mit der nächtlichen Exposition schwächer als in unserer Studie, aber ebenfalls stärker als für den über 24 Stunden ermittelten Expositionswert.

Die Nicht-Bestätigung der ersten Hypothese, die vor Beginn der Studie auf dem damaligen Wissensstand aufgestellt wurde, ist aus heutiger Sicht nicht überraschend. Wenn man von einer Assoziation zwischen Kinderleukämie und Magnetfeldern ausgeht, so betrifft dies höhere Magnetfeldstärken als die noch 1997 vermuteten Feldstärken ab $0,2\mu\text{T}$ (NIEHS, 1998). Ein wichtiges Ergebnis der EMF II-Studie ist die Bestätigung der Assoziation mit der nächtlichen Magnetfeldexposition. Die Beobachtung ist deshalb besonders bedeutsam, weil es sich um eine erfolgreiche Replikation eines aus einer vergleichbaren früheren Studie in explorativen Analysen beobachteten Ergebnisses handelt (Michaelis et al., 1998). Die Bedeutung dieses Ergebnisses wird im folgenden Unterkapitel diskutiert.

Gibt es einen Einfluß von Störgrößen (Confoundern)? Welche Fehlermöglichkeiten sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen?

Die Confounderanalysen ergaben keine Hinweise darauf, daß die Schätzer für das Leukämierisiko bei Magnetfeldexposition durch andere Faktoren beeinflußt wurden. Insbesondere die Verkehrsdichte und der Typ des Hauses, die häufig als potentielle Störgrößen ins Gespräch gebracht wurden (NIEHS, 1998), hatten nur geringe Auswirkungen in den Berechnungsmodellen. Bei allen Regressionsmodellen für die nächtliche Magnetfeldexposition war der Nachtwert stets die stärkste Einflußgröße.

Eine mögliche Fehlerquelle ist die Mißklassifikation von Studienteilnehmern in Exponierte und Nicht-Exponierte. Dies kann vorkommen, wenn das gemessene Magnetfeld über 24 Stunden nicht für einen längeren Zeitraum und vor allem nicht für den ätiologisch relevanten Zeitraum repräsentativ ist. In der EMF II-Studie war dies eine besondere Schwierigkeit, weil zwischen dem Datum der Messung und dem relevanten Expositionszeitraum 3 bis 12 Jahre lagen. Zwar definierten wir verschiedene Maßnahmen der Qualitätskontrolle (s.a. 4.1), dennoch ist nicht auszuschließen, daß es zu Mißklassifikationen kam. Da es sich jedoch bei einem Fehler bei einer Messung um einen zufälligen Fehler handelt, ist der Meßfehler unabhängig davon, ob für ein erkranktes oder nicht erkranktes Kind gemessen wurde. Ein zufälliger Fehler führt eher zu einer Risikounterschätzung (Breslow und Day, 1980). Damit ist es unwahrscheinlich, daß die Assoziation zwischen Kinderleukämie und dem Nachtwert ein Artefakt der Expositionserhebungsmethode ist.

Eine weitere Fehlerquelle kann sein, daß die Auswahl der Studienteilnehmer nicht repräsentativ für die Bevölkerung ist. Zwar war die Ausgangsstudienpopulation für eine epidemiologische Studie gut geeignet, weil die Fälle über ein vollzähliges bevölkerungsbezogenes Krebsregister identifiziert (Kaatsch et al., 1995) und die Kontrollen über die Einwohnermeldeämter selektiert wurden, aber es nahmen bei weitem nicht alle potentiellen Studienteilnehmer an der Studie teil. Bei einer Teilnahmerate von etwa 66% ist eine Verzerrung durch Nichtteilnahme nicht auszuschließen. In der amerikanischen EMF-Studie (Linnet et al., 1997) ergaben sich Hinweise darauf, daß die Nichtteilnahme von Familien mit niedrigerem Sozialstatus zu einer Überschätzung des Leukämierisikos führte (Hatch et al., 1999; Ahlbom et al., 2000). In unserer Studie war allerdings der Sozialstatus der Familie nicht so stark mit der Magnetfeldexposition assoziiert wie in den USA (Schüz et al., 2000b), zudem unterschieden sich die Risikoschätzer der EMF II-Studie nur wenig, wenn sie für verschiedene Strata des Sozialstatus berechnet wurden (s.a. 3.10). Dennoch ist eine Risikoüberschätzung durch Nichtteilnahme nicht auszuschließen. Daß jedoch die gesamte Assoziation zwischen Kinderleukämie und dem Nachtwert durch das Teilnahmeverhalten erklärt werden kann, ist unwahrscheinlich. Gurney et al. (1995) simulierten für eine Magnetfeldstudie eine Risikoerhöhung von 30%, die allein auf ein unterschiedliches Teilnahmeverhalten mit dem Sozialstatus zurückzuführen war. Die Stärke der in unserer Studie beobachteten Assoziation liegt aber deutlich über diesem Wert.

Welchen Einfluß haben andere Faktoren, z.B. Alter und Geschlecht, auf die Risikoschätzer? Welchen Einfluß hat die Wahl des Cutpoints (a priori: $0,2\mu\text{T}$) zur Unterteilung von höher und niedriger Exponierten auf die Resultate? Welchen Einfluß hat die Wahl des als ätiologisch relevant betrachteten Zeitraumes auf die Resultate?

Wie schon in unseren früheren Studien waren die Risikoschätzer für die jüngeren Kinder (jünger als 5 Jahre) am stärksten erhöht (Michaelis et al., 1998). Ein Grund könnte sein, daß bei jüngeren Kindern eine Expositionserfassung über eine 24-stündige Messung im Kinderzimmer eher einer individuellen Exposition entspricht als bei älteren Kindern, da sie erheblich mehr Zeit in Kinderzimmer verbringen und somit weniger Expositionen an anderen Orten ausgesetzt sind (Friedman et al., 1996). Die Folge wäre eine häufigere Mißklassifikation der Exposition bei älteren Kindern, die zufälliger Natur wäre und somit zu einer Risikounterschätzung führen würde. Eine andere Möglichkeit könnte sein, daß jüngere Kinder stärker auf die Magnetfeldexposition reagieren. Ein höheres Risiko für jüngere Kinder wurde auch aus einer kanadischen Studie berichtet (Green et al., 1999ab). In der amerikanischen Studie zeigte sich diese Tendenz nicht (Linnet et al., 1997), allerdings wurde hier ein Expositionsparameter aus Messungen in verschiedenen Räumen gebildet.

Bei der Subgruppenbetrachtung zeigten sich ansonsten keine relevanten Unterschiede (s.a. 3.7). Die Risikoschätzer waren ähnlich für Jungen und Mädchen, für Familien mit hohem wie mit durchschnittlichem Sozialstatus, für verschiedene Expositionszeiträume sowie eine unterschiedliche Studienzugehörigkeit des Kindes. Ob die beobachtete Assoziation auf eine morphologische Form der Leukämie beschränkt ist, läßt sich anhand unserer Daten schwer sagen. Zwar waren die Risikoschätzer höher, wenn die Berechnungen separat für Fälle mit akuter lymphatischer Leukämie durchgeführt wurden, allerdings hatten nur wenige Fälle eine akute myeloische Leukämie und somit waren in dieser Gruppe kaum exponierte Fälle erwartet worden.

Eine Variation des Cutpoints ergab, daß die Assoziation zwischen Kinderleukämie und einer nächtlichen Magnetfeldexposition bei unserem a priori gewählten Cutpoint von $0,2\mu\text{T}$ am stärksten war. Nominell höhere Risikoschätzer errechneten sich allerdings für höhere Cutpoints. Aufgrund der

kleineren Zahl stärker Exponierter war jedoch die statistische Unsicherheit größer und die Konfidenzintervalle waren breiter (s.a. 3.8). Wie schon bei den vorangegangenen Studien in Niedersachsen und Berlin ergab eine Variation bei den Magnetfeldcharakteristika in Sensitivitätsanalysen keine wesentlich anderen Ergebnisse (Schüz, 1997).

Welchen Einfluß hat die Berücksichtigung der Magnetfeldbelastung gegenüber 16 2/3 Hz-Magnetfeldern auf die Resultate ?

Magnetfelder bei 16 2/3 Hz hatten keinen maßgeblichen Einfluß auf das Studienergebnis. Bei dieser Frequenz wurden nur selten erwähnenswerte Magnetfeldstärken gemessen. Bei etwa 75% aller Wohnungen lag der Durchschnittswert $\leq 0,005 \mu\text{T}$ (s.a. 3.9). Risikoschätzer allein auf Basis der 16 2/3 Hz-Magnetfelder waren nominell erhöht, die breiten Konfidenzintervalle erlauben jedoch kaum eine inhaltliche Interpretation. Bei einer Zusammenfassung der Magnetfelder bei 16 2/3 Hz und 50 Hz zeigte sich, daß man über Messungen bei 50 Hz allein zur gleichen Aussage gekommen wäre. Insofern erscheint es unerheblich, daß Magnetfelder bei 16 2/3 Hz in den früheren Studien in denjenigen Ländern, in denen diese Frequenz überhaupt eine Rolle spielt, vernachlässigt wurden.

Unsere Studie erlaubt keinen Rückschluß auf mögliche Effekte von 16 2/3 Hz-Magnetfeldern. Einerseits sind sie mit den Ergebnissen für 50 Hz verträglich. Das würde bedeuten, daß wenn man einen kausalen Effekt unterstellt, dieser bei 50 Hz und 16 2/3 Hz gleich wäre. Andererseits ergab unsere Studie aber auch keine Hinweise auf eine Assoziation zwischen Leukämien und 16 2/3 Hz-Magnetfeldern $\geq 0,2 \mu\text{T}$. Das könnte bedeuten, daß ein Effekt – wenn überhaupt – erst bei viel stärkeren Magnetfeldern aufträte, die dann in fast keiner Wohnung vorkämen.

Gibt es Prädiktoren für das Vorhandensein von Magnetfeldbelastungen über $0,2 \mu\text{T}$, d.h. gibt es Unterschiede für städtische und ländliche Regionen, für verschiedene Haustypen oder Messungen in verschiedenen Jahreszeiten? Was sind dominierende Feldquellen für Magnetfelder über $0,2 \mu\text{T}$?

Magnetfelder $\geq 0,2 \mu\text{T}$ wurden zwar häufiger in Städten als auf dem Land gemessen, dies lag aber daran, daß in der Stadt mehr Mehrfamilienhäuser sind als auf dem Land. Der Haustyp war nämlich am stärksten mit dem Auftreten von Magnetfeldern $\geq 0,2 \mu\text{T}$ assoziiert, mit einem Trend zu insgesamt höheren Magnetfeldern mit zunehmender Anzahl von Wohnparteien. Magnetfelder $\geq 0,2 \mu\text{T}$ wurden auch häufiger bei Familien der niedrigsten Einkommensklasse gemessen, was vermutlich auf das Alter des Hauses und damit das Alter der Elektroinstallation oder eine Erdungsmethode an einem metallenen Rohrsystem zurückzuführen war (Stamm und Zemann, 1995). Die Prädiktorenanalysen wiesen nicht auf eine typische Wohnsituation hin, in der stärkere Magnetfelder besonders häufig vorkommen (s.a. 3.3). Selbst in älteren Wohnblocks, nach den Prädiktorenanalysen am ehesten prädestiniert für stärkere Magnetfelder, sind Magnetfelder $\geq 0,2 \mu\text{T}$ zwar statistisch häufiger als in Einfamilienhäusern, in der großen Mehrzahl aller älteren Wohnblocks liegt das Magnetfeld aber immer noch im Rahmen des für deutsche Verhältnisse typischen, niedrigen Hintergrundfeldes.

Auch die unmittelbare Nähe einer Wohnung zu einer Hochspannungsleitung war allein kein Indikator für eine Magnetfeldbelastung $\geq 0,2 \mu\text{T}$. Nur in etwa jeder dritten Wohnung, an der in 50m Entfernung oder weniger eine Hochspannungsleitung vorbeiführte, wurde ein durchschnittliches Magnetfeld $\geq 0,2 \mu\text{T}$ nachgewiesen. Weiter entfernte Hochspannungsleitungen führten bei keiner Messung zu einer Überschreitung dieses Wertes (s.a. 3.4). Grund ist, daß in Deutschland Hochspannungsleitungen meist weit unterhalb der maximal möglichen Stromlast betrieben werden. Nicht einmal jedes dritte Magnetfeld $\geq 0,2 \mu\text{T}$ in unserer Studie war auf eine Hochspannungsleitung zurückzuführen. Andere Feldquellen waren Dachanschlüsse von Niederspannungs-Freileitungen, Erdkabel oder hausinterne Feldquellen wie Steigleitungen oder veraltete Elektroinstallationen. Damit unterscheiden sich die Ursachen höherer Magnetfelder in Deutschland ganz grundsätzlich von denen in anderen Ländern (Swanson und Kaune, 1999; Schüz et al., 2000b). In Nordamerika sind beispielsweise die Freileitungen auch die dominierenden Feldquellen für in Wohnungen gemessene Magnetfelder.

Interpretation der Ergebnisse

Die Evidenz unserer Studie für eine moderate Assoziation zwischen magnetischen Feldern und Leukämien im Kindesalter stammt allein aus der Beobachtung, daß unter den leukämiekranken Kindern

häufiger eine nächtliche Magnetfeldexposition $\geq 0,2\mu\text{T}$ beobachtet wurde. Diese Beobachtung machten wir auch bereits in unseren vorangegangenen Studien in Niedersachsen und Berlin (Michaelis et al., 1998) und sie steht auch im Einklang mit den Ergebnissen einer amerikanischen Studie (Auvinen et al., 2000). Für diese Assoziation gibt es unseres Erachtens vier Möglichkeiten: 1) es ist eine zufällige Beobachtung, 2) die Beobachtung ist ein Resultat eines methodischen Artefaktes, 3) eine Magnetfeldmessung während der Nacht ist der bessere Expositionsparameter (weniger Fehler bei der Beschreibung einer individuellen Exposition) und 4) für die Beobachtung gibt es eine kausale Erklärung.

Als wir die Analysen der EMF-Studie in Niedersachsen durchführten und herausfanden, daß die Risikoschätzer für den Nachtwert am höchsten waren, interpretierten wir dies sehr vorsichtig, weil uns diese Beobachtung zwar plausibel erschien, sich aber als ein einziges auffälliges Ergebnis aus einer Reihe von explorativen Analysen herauskristallisierte (Schüz, 1997). Nachdem auch die Erweiterung der Studie auf Berlin das gleiche Ergebnis erbrachte (Michaelis et al., 1998), beschlossen wir vor Beginn der Studie, bei der Ausdehnung der Magnetfeldmessungen auf das gesamte Gebiet West-Deutschlands den Nachtwert gezielt im Sinne einer a-priori formulierte Hypothese zu betrachten und die früheren Beobachtungen konfirmatorisch zu prüfen (s.a. 2.1). Die EMF II-Studie bestätigte die Hypothese für den Nachtwert und wir beobachteten einen statistisch signifikanten, etwa 3-fach erhöhten Risikoschätzer. Das Ergebnis war konsistent für sowohl die Teilnehmer der ursprünglichen bundesweiten Fallkontroll-Studie als auch die der KKW-Fallkontroll-Studie (s.a. 2.2). Tabelle 4.3.1 verdeutlicht diesen Sachverhalt. Unseres Erachtens ist deshalb „Zufall“ als Erklärung für die Beobachtung des höheren Leukämierisikos bei nächtlicher Magnetfeldexposition unzureichend.

Tabelle 4.3.1. Vergleich des Nachtwertes mit dem 24h-Wert für vier Studienkollektive

Studienkollektiv	OR ^a (p)		% Fälle $\geq 0,2\mu\text{T}$		% Kontrollen $\geq 0,2\mu\text{T}$	
	Median	Nacht	Median	Nacht	Median	Nacht
Niedersachsen	3,24 (0,13)	3,93 (0,07)	3,1	3,9	0,9	0,9
Berlin	1,36 (0,68)	2,14 (0,42)	10,6	8,5	5,8	2,3
KKW-Fallkontroll-Studie	3,71 (0,27)	3,50 (0,15)	3,8	6,4	0,9	1,7
Bundesweite Fallkontroll-Studie	1,12 (0,82)	2,07 (0,15)	1,4	1,6	1,4	0,8

^a Odds Ratio und p-Wert aus logistischer Regression stratifiziert nach Alter und Geschlecht und adjustiert nach Sozialstatus, Gebietstyp und Ost-/Westdeutschland (nur Berlin); keine Stratifizierung nach Geburtsjahr wegen teilweise geringer Fallzahl der Einzelstudien

Wie in Kapitel 4.1 ausführlich diskutiert, können wir eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den hohen Anteil Nichtteilnehmer nicht generell ausschließen, wir fanden aber auch keine Hinweise auf einen methodischen Artefakt. Ein Einfluß von Teilnahmeverweigerern wird dahingehend diskutiert, daß höhere Magnetfelder häufiger in Wohnungen von Familien mit niedrigerem Sozialstatus auftreten, diese in der Kontrollgruppe aber unterrepräsentiert sind und es dadurch zu einer Überschätzung der Odds Ratios kommt (Hatch et al., 2000). Da in unseren Studien die Risikoschätzer für den Nachtwert durchgängig höher lagen, würde das bedeuten, daß der Sozialstatus mit den nächtlichen Magnetfeldern viel stärker assoziiert sein müßte als mit den ganztägigen Magnetfeldern. Dies konnten die Analysen der Störfaktoren aber nicht zeigen (s.a. 3.8). Über sozioökonomische Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen (bedingt durch das Teilnahmeverhalten) kann unseres Erachtens die Beobachtung für die nächtlichen Magnetfelder nicht erklärt werden. Trotzdem können wir nicht ausschließen, daß die große Anzahl von Nichtteilnehmern Auswirkungen auf das Studienergebnis hatte.

Eine Magnetfeldmessung während der Nacht hat den Vorteil, daß die Messung an einem Ort stattfindet, wo sich das Kind zum Zeitpunkt der Messung auch tatsächlich aufhält. Während der Nachtphase gewinnt man mit einer stationären Messung und einer Messung mit einem Personendosimeter die gleichen Meßwerte. Es wurde bereits ausführlich diskutiert (s.a. 2.3, 4.1), daß es sich bei allen Methoden der Magnetfeldmessungen um Schätzer für eine individuelle Magnetfeldexposition der Kinder handelt. Dadurch wird ein Meßfehler in Kauf genommen, wobei man davon ausgeht, daß dieser Meßfehler erstens so klein ist, daß man über die Meßmethode dennoch zu einem wissenschaftlich fundierten Ergebnis kommt, und zweitens der Meßfehler zufälliger Natur ist, so daß es zu einer Unterschätzung, nicht aber Überschätzung eines Risikos kommen kann. Daß bisher in allen Studien, die die nächtliche Exposition betrachteten (Michaelis et al., 1998; Auvinen et al., 2000; s.a. 3.6), die

Assoziation zwischen Kinderleukämie und magnetischen Feldern für die nächtliche Exposition stärker war als für die Exposition über einen ganzen Tag, kann ein Hinweis sein, daß der oben genannte Meßfehler bei der nächtlichen Exposition geringer ist als bei einer ganztägigen Exposition. In diesem Fall ist der Nachtwert ein geeigneteres Expositionsmaß als ein Parameter einer Messung über 24 Stunden.

Im Hinblick auf einen möglichen biologischen Wirkungsmechanismus ist die nächtliche Exposition von besonderem Interesse, wenn sie in Verbindung mit der sogenannten „Melatonin-Hypothese“ beleuchtet wird. Dem Hormon Melatonin wird hierbei als Antioxidans und Fänger äußerst reaktionsfähiger freier Radikale eine hemmende Wirkung auf die Krebsentstehung oder das Krebswachstum zugeschrieben (Reiter et al., 1993; Tan et al., 1993). Als Antioxidans schützt Melatonin hierbei die DNS vor oxidativem Schaden (Reiter, 1997). In dieser Funktion reduziert Melatonin das Auftreten von Mutationen und vermindert damit die Wahrscheinlichkeit einer Krebsentstehung (Reiter et al., 1994). Es wird zudem vermutet, daß Melatonin das Wachstum bereits existierender Tumore hemmt, indem es die Fettsäureaufnahme der Tumorzellen erschwert und damit ihre Wachstumsgeschwindigkeit vermindert. Weiterhin wird vermutet, daß Melatonin eine positive Wirkung auf das Immunsystem hat und auch über diesen Weg bei der Karzinogenese eine Rolle spielen könnte (Maestroni et al., 1986). Melatonin wird in Abhängigkeit vom Hell-Dunkel-Rhythmus von der Zirbeldrüse sezerniert und nachts liegen die höchsten Melatonin-Konzentrationen im Blut vor (Brzezinski, 1997). Unter der Annahme, daß elektromagnetische Felder die nächtliche Produktion von Melatonin beim Menschen vermindern, wäre eine Verbindung zwischen einer Magnetfeldexposition und der Krebsentwicklung denkbar (Reiter, 1995). Bisher wurde eine Reduzierung nächtlicher Melatoninspiegel im Blut aber nur im Tierversuch gezeigt, und das nicht konsistent. Beim Menschen gibt es bislang aber kaum eine Bestätigung dieses Effektes (NIEHS, 1998). Zudem geht man auch eher davon aus, daß dieser Mechanismus bei der Entstehung hormonabhängiger Tumoren (und hier insbesondere Brustkrebs) eine Rolle spielt und nicht bei Leukämien (Stevens, 1987; Baldwin und Barrett, 1998). Aus unserer Sicht gibt es aber zwei Erkenntnisse, die bei der von uns beobachteten Assoziation zwischen nächtlicher Magnetfeldexposition und Kinderleukämie bedeutsam sein könnten. Zum einen ist der nächtliche Melatoninspiegel im Blut auch altersabhängig und bei den jüngsten Kindern (1-3-jährige) sind die Werte ein Vielfaches höher als bei Erwachsenen (Brzezinski, 1997), ohne daß eine spezielle Funktion des Melatonins bei Kindern bekannt wäre. Gerade bei den jüngeren Kindern haben wir aber die stärkste Assoziation in unserer Studie beobachtet (s.a. 3.7). Zum anderen wurde jüngst festgestellt, daß im Knochenmark relativ hohe Melatoninkonzentrationen vorliegen (Tan et al., 1999).

Abgesehen von dem erhöhten Leukämierisiko bei nächtlicher Magnetfeldexposition ist möglicherweise eine weitere Beobachtung in unserer Studie ein interessanter Hinweis auf einen biologischen Wirkungsmechanismus. Zwei exponierte Kinder hatten nicht nur Leukämie, sondern auch ein Down-Syndrom (s.a. 3.7). Weil das Down-Syndrom mit einem 20-30-fach erhöhten Leukämierisiko verbunden ist, wurden Kinder dieser Hochrisikogruppe aus der amerikanischen EMF-Studie ausgeschlossen (Linet et al., 1997). Dieses Vorgehen ist aber aus unserer Sicht kritisch zu hinterfragen. Zwar ist das Down-Syndrom eine bekannte Prädisposition für Leukämie im Kindesalter (Robison et al., 1984), der Mechanismus von der genetischen Schädigung zur Krebsentstehung ist aber nicht geklärt (Shen et al., 1998). Nur ein Teil aller Kinder mit Down-Syndrom erkrankt später an einer akuten Leukämie, so daß möglicherweise erst ein zweites Ereignis zum Ausbruch der Erkrankung führt. Greaves (1999) vermutet, daß zur Entstehung einer Leukämie im Kindesalter zwei Ereignisse gehören, wovon die erste Mutation bereits in utero geschieht und ein zweites postnatales Ereignis vom Vorhandensein eines präleukämischen Klons zur Manifestation der Leukämie führt. Hinweise auf diese Hypothese finden sich bei eineiigen Zwillingen, die nach dem ersten Lebensjahr erkrankten und bei denen die Konkordanzrate für Leukämie bei nur etwa 5% liegt (Buckley et al., 1996), und bei einigen leukämiekranken Kindern, bei denen bereits zum Zeitpunkt der Geburt in Blutproben eine Chromosomenaberration (Fusion der TEL-AML1 Gene) identifiziert werden konnte (Wiemels et al., 1999). Als Hauptursachen für das vermeintlich postnatale Ereignis werden vor allem abnormale Reaktionen des Immunsystems auf einen herkömmlichen Erreger diskutiert (Greaves, 1999), aber auch umweltbedingte Belastungen und darunter magnetische Felder sind nicht auszuschließen (Felix, 1999). Daraus ergeben sich unseres Erachtens zwei Schlußfolgerungen: 1) die Argumente, Kinder mit Down Syndrom aus den EMF-Studien auszuschließen, sind nicht überzeugend, 2) Magnetfelder gehören in den Kreis von denjenigen Faktoren, die bei Kindern mit präleukämischen Klonen die Manifestation

der Leukämie begünstigen könnten. Dies sind allerdings nur Vermutungen und weitere Forschungsaktivitäten sind zu diesem Thema nötig.

Bewertung

Falls ein Zusammenhang zwischen einer Magnetfeldexposition und Leukämien im Kindesalter beobachtet wird, wieviele Leukämien im Kindesalter wären insgesamt auf die Exposition zurückzuführen? Falls ein Zusammenhang zwischen einer Magnetfeldexposition und Leukämien im Kindesalter beobachtet wird, wieviele Leukämien im Kindesalter wären auf eine Exposition durch Magnetfelder, die von Hochspannungsleitungen verursacht wurden, zurückzuführen?

Das attributable Risiko gibt an, wieviele Erkrankungsfälle unter der Annahme der Kausalität der Beziehung zwischen der Erkrankung und dem betrachteten Risikofaktor diesem zuschreibbar wären. Es errechnet sich aus der Prävalenz der Exposition in der Vergleichsbevölkerung und der Stärke des Risikofaktors (geschätzt über das Odds Ratio). Tabelle 4.3.2 zeigt die Berechnung attributabler Risiken auf der Basis verschiedener Risikoszenarien. In der Tabelle dargestellt sind das die Exposition beschreibende Magnetfeldcharakteristikum, die als höhere Exposition betrachteten Magnetfeldstärken (als Cutpoint), der zugrundeliegende Risikofaktor aus der entsprechenden Studie und das daraus resultierende attributable Risiko. Die der Exposition zuschreibbaren Fälle wurden mit Hilfe der Inzidenz von Kinderleukämie in Deutschland geschätzt, die absolut bei jährlich etwa 620 neuen Erkrankungsfällen liegt (Kaatsch et al., 1999).

Tabelle 4.3.2. Geschätzter Effekt auf Bevölkerungsniveau (attributable Risiken)

Situation	Cutpoint	Prävalenz ^a	OR ^b	Attributables Risiko	Zuschreibbare Fälle ^c
Median 24h (gepoolt) ^d	≥0,2μT	1,4%	1,58 ^g	0,79%	5
Median 24h (gepoolt) ^d	≥0,4μT	0,2%	3,53	0,57%	4
Mittelwert 24h (Greenland) ^e	>0,3μT	0,6%	1,68	0,41%	3
Median 24h (Ahlbom) ^f	≥0,4μT	0,2%	2,00	0,50%	3
Nachtwert (gepoolt) ^d	≥0,2μT	0,9%	2,80	1,62%	10
Nachtwert (gepoolt) ^d	0,2-<0,4μT	0,6%	2,40	1,83%	11
	≥0,4μT	0,3%	4,28		

^a Anteil von Magnetfeldern ≥Cutpoint im Kollektiv der Familien nicht an Krebs erkrankter Kinder (n=1.314; s.a. 3.2); repräsentative Stichprobe für gesamt West-Deutschland

^b Risikoschätzer aus den entsprechenden Risikoanalysen (s.a. 3.10, 4.2)

^c auf ganze Zahl gerundet; Anzahl Leukämiefälle unter Kindern, die bei einem ursächlichen Zusammenhang in Deutschland jährlich auf die Magnetfeldexposition zurückzuführen wären (Ausgangswert: 620 Leukämiefälle bei Kindern jährlich)

^d Risikoschätzer unserer gepoolten deutschen Studien (s.a. 3.10)

^e Risikoschätzer der Meta-Analyse von Greenland et al. (2000); s.a. 4.2

^f Risikoschätzer der Meta-Analyse von Ahlbom et al. (2000); s.a. 4.2

^g Risikoschätzer nicht statistisch signifikant erhöht

Tabelle 4.3.2 zeigt attributable Risiken unter 1% auf Basis durchschnittlicher Magnetfeldexpositionen und etwas höhere attributable Risiken auf Basis nächtlicher Magnetfeldexpositionen. Dies ist durch die nominell recht hohen Odds Ratios für den Nachtwert bedingt. Aufgrund der großen statistischen Unsicherheit in diesen Risikoschätzern erscheinen die attributablen Risiken auf Basis der mittleren Magnetfeldexposition plausibler. Dann wären – bei kausaler Natur der Assoziation - jährlich etwa 3 bis 5 Leukämiefälle unter Kindern auf eine Magnetfeldexposition zurückzuführen.

Da sich das attributable Risiko aus zwei Größen berechnet, die selbst mit einer statistischen Unsicherheit verbunden sind, ist der Schwankungsbereich des attributablen Risikos in der Regel recht groß. Als Abschätzung für den ungünstigsten Fall („worst case“) könnten die oberen Konfidenzgrenzen der Prävalenz- und Risikoschätzer herangezogen werden. Während die EMF II-Studie relativ präzise Aussagen über die Häufigkeit höherer Expositionen erlaubt, sind die Konfidenzintervalle der Risiko-

schätzer für eine sinnvolle Worst Case-Abschätzung zu breit (s.a. Tabelle 3.10.1). Besser geeignet sind die Risikoschätzer der Meta-Analysen, z.B. von Ahlbom et al. (2000), die aber bedauerlicherweise nicht für eine nächtliche Exposition vorliegen. Aus einer Prävalenz medianer Magnetfelder $\geq 0,4\mu\text{T}$ von 0,5% (obere Konfidenzgrenze der Prävalenz für das Kollektiv von Familien mit nicht erkrankten Kindern der EMF II-Studie) und der oberen Konfidenzgrenze des Risikoschätzers von Ahlbom et al. für mittlere Feldstärken $\geq 0,4\mu\text{T}$ von 3,13 (s.a. 4.2) ergibt sich ein attributables Risiko von etwa 1,1%, in diesem Fall wären dann 7 Kinder jährlich der Exposition $\geq 0,4\mu\text{T}$ zuschreibbar.

Aus der Feldquellenanalyse ergab sich, daß weniger als ein Drittel mittlerer Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$ auf in Hausnähe vorbeiführende Hochspannungsleitungen zurückzuführen waren (s.a. 3.4). Betrachtet man die mittleren Magnetfelder aller drei deutschen Studien (Michaelis et al., 1997; Michaelis et al., 1998; s.a. 3.4), so zeigt sich, daß 5 (42%) von 12 Magnetfeldern $\geq 0,4\mu\text{T}$ von Hochspannungsleitungen produziert wurden. Daraus läßt sich abschätzen, daß nach den attributablen Risiken auf Basis der Meta-Analysen von Ahlbom et al. (2000) und Greenland et al. (2000), in Deutschland etwa 1 Fall pro Jahr der Exposition durch Hochspannungsleitungen zuzuordnen wäre, und das nur unter der Voraussetzung, daß die in der EMF II-Studie beobachtete statistische Assoziation kausal ist.

Können aus der Studie Erkenntnisse für eine Reduktion einer Magnetfeldbelastung abgeleitet werden?

Unsere Studie ist ein eindeutiger Hinweis darauf, daß die häusliche 50 Hz-Magnetfeldbelastung in Deutschland bereits sehr gering ist. Von Magnetfeldstärken in den Größenordnungen, bei denen wir in unserer Studie ein erhöhtes Leukämierisiko beobachteten, sind nur wenige Wohnungen betroffen. Magnetfelder von $0,2\mu\text{T}$ oder mehr während der Nacht fanden wir in jeder 110. Wohnung (12 von 1.314, s.a. 3.2). Durchschnittliche Magnetfelder über den ganzen Tag von $0,4\mu\text{T}$ oder mehr wurden in jeder 438. Wohnung nachgewiesen. Die feldverursachenden Quellen waren sehr unterschiedlich. Dies erschwert eine generelle Empfehlung zur Reduktion einer Magnetfeldbelastung.

Als Maßnahme empfehlen wir eine Reduzierung unnötiger Expositionen. Für einen Teil der betroffenen Wohnungen ist eine Reduzierung der Magnetfeldbelastung durch Modernisierung möglich, zumindest was Dachständer, veraltete Elektroinstallationen bei der Hausversorgung oder eine Erdung auf metallenen Rohrsystemen betrifft. In Wohnungen mit hausinternen Feldquellen wie Steigleitungen in Mehrfamilienhäusern ist eine Reduzierung der Magnetfeldbelastung manchmal durch einfache Maßnahmen möglich: oft wirken diese Feldquellen lokal sehr begrenzt, so daß eine veränderte Raumverteilung zu einer verminderten Belastung während der Nacht führen kann. Und generell gilt: je geringer der Energieverbrauch, desto kleiner die Wahrscheinlichkeit einer überdurchschnittlichen Magnetfeldbelastung. Familien mit Säuglingen oder Kleinkindern, deren Wohnung sehr dicht an einer Hochspannungsleitung ($< 50\text{m}$) liegt, können als Entscheidungshilfe mit Informationen der Energieversorger zur Auslastung der Freileitung oder gegebenenfalls auch Magnetfeldmessungen ihre häusliche Situation beurteilen. Eine dicht am Haus vorbeiführende Hochspannungsleitung ist allein kein Indikator für eine durchschnittliche Magnetfeldexposition über $0,4\mu\text{T}$.

Als weitere Vorsorgemaßnahme empfehlen wir, daß beim Neubau von Kindergärten, Kindertagesstätten und Grundschulen in der Nähe von Hochspannungsleitungen vorab eine Abschätzung der Exposition erfolgt, damit gewährleistet werden kann, daß die Kinder nicht einer dauerhaften durchschnittlichen Magnetfeldexposition über $0,4\mu\text{T}$ ausgesetzt sind.

5. Zusammenfassung

Zwischen 1993 und 1997 führten das Deutsche Kinderkrebsregister am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz und der Forschungsverbund Elektromagnetische Verträglichkeit biologischer Systeme an der Technischen Universität zwei epidemiologische Studien in Niedersachsen und Berlin zu der Frage durch, ob Leukämieerkrankungen im Kindesalter mit häuslichen Magnetfeldern im Niederfrequenzbereich assoziiert sind. Die Studien gaben Hinweise auf eine solche Assoziation, jedoch war die Studienpopulation zu klein, um einen möglichen statistischen Zusammenhang nachzuweisen oder mit hinreichender Sicherheit auszuschließen. Daher wurde beschlossen, die Magnetfeldmessungen auf ein größeres Studiengebiet auszudehnen.

Seit Ende 1997 führte der Forschungsverbund Messungen für Teilnehmer in ganz West-Deutschland durch. Das Meßprotokoll umfaßte in erster Linie eine Messung über 24 Stunden im Kinderzimmer der vom Kind vor Diagnosestellung am längsten bewohnten Wohnung. Die Meßphase wurde Ende 1999 abgeschlossen. Letztendlich standen geeignete Expositionswerte für 514 Kinder mit Leukämie und 1.301 nicht an Leukämie erkrankte Kinder zur Verfügung.

Bei den Auswertungen wurden Kinder als exponiert betrachtet, die im Durchschnitt Magnetfeldern von $0,2\mu\text{T}$ oder mehr ausgesetzt waren. Dieser Wert liegt ein Vielfaches unterhalb des Grenzwertes von $100\mu\text{T}$, wurde aber gewählt, weil manche vorangegangene internationale Studie oberhalb dieses Wertes eine schwache Assoziation mit dem Leukämierisiko beobachtet hatte. Die Einhaltung des Grenzwertes spielte in unserer Studie keine Rolle, da der höchste Durchschnittswert mit etwa $0,7\mu\text{T}$ weit unterhalb dieser Grenze lag.

Die Ergebnisse der Studie können wie folgt zusammengefaßt werden:

- Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$ kommen in Wohnungen in Deutschland selten vor. Nur in 1,4% aller für die Allgemeinbevölkerung repräsentativen Wohnungen wurden Durchschnittswerte ab dieser Feldstärke gemessen.
- Ursachen von Magnetfeldern $\geq 0,2\mu\text{T}$ sind in weniger als ein Drittel aller Fälle in Hausnähe vorbeiführende Hochspannungsleitungen. Andere Feldquellen sind außerhäusliche Quellen im Niederspannungsbereich (Erdkabel, Hausdachanschlüsse von Versorgungsleitungen, Straßenbeleuchtungen) oder hausinterne Quellen wie veraltete Elektroinstallationen oder Steigleitungen in Mehrfamilienhäusern.
- Die Nähe einer Wohnung zu einer Hochspannungsleitung ist allein kein Indiz für eine überdurchschnittliche Magnetfeldexposition. Nur jede dritte Hochspannungsleitung, die in unmittelbarer Nähe an den untersuchten Häusern vorbeiführte (50m oder weniger), produzierte Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$. Keine weiter entfernte Hochspannungsleitung war Ursache einer Magnetfeldexposition $\geq 0,2\mu\text{T}$.
- Unsere Studie ergab keinen deutlichen Hinweis, daß durchschnittliche Magnetfelder $\geq 0,2\mu\text{T}$ mit dem Auftreten von Leukämien im Kindesalter assoziiert sind. Wir beobachteten ein höheres Leukämierisiko bei Magnetfeldstärken $\geq 0,4\mu\text{T}$, das aufgrund der kleinen Fallzahl allerdings nur eine geringe Aussagekraft hatte. Es ist allerdings insofern bedeutsam, als es im Einklang mit der internationalen Literatur steht, die ein erhöhtes Leukämierisiko ab $0,3/0,4\mu\text{T}$ vermuten läßt, aber nicht darunter.
- Kinder, die während der Nacht einem höheren Magnetfeld $\geq 0,2\mu\text{T}$ ausgesetzt waren, hatten ein etwa 3-fach erhöhtes Leukämierisiko, das als statistisch auffällig bezeichnet werden kann. Dieses Ergebnis ist insofern bedeutsam, als daß es sich mit Beobachtungen unserer Studien in Niedersachsen und Berlin deckt.

Aufgrund der Beobachtungen für die nächtliche Magnetfeldexposition kann unsere Studie als Hinweis auf eine statistische Assoziation zwischen magnetischen Feldern und Leukämien im Kindesalter gewertet werden. Eine biologische Erklärung für diese Beobachtung ist nicht bekannt. Sollte die beobachtete Beziehung kausal sein, wären dennoch nur etwa 1% aller Leukämien bei Kindern in Deutschland der Exposition durch elektromagnetische Felder zuzuschreiben. Damit bleibt die Ursache für die große Mehrheit aller Leukämiefälle bei Kindern weiterhin unklar.

6. Literatur

- Ahlbom A, Day NE, Feychting M, et al. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukemia. *Br J Cancer* 2000;83:692-8
- Angellio IF, Villari P. Residential exposure to electromagnetic fields and childhood leukaemia: a meta-analysis. *Bull WHO* 1999;77:906-15
- Auvinen A, Linet MS, Hatch EE, et al. Extremely low-frequency magnetic fields and childhood acute lymphoblastic leukemia: an exploratory analysis of alternative exposure metrics. *Am J Epidemiol* 2000;152:20-31
- Baldwin WS, Barrett JC. Melatonin: receptor-mediated events that may affect breast and other steroid hormone-dependent cancers. *Mol Carcinog* 1998;21:149-55
- Brauner G. Bahnenergieversorgung mit 16 2/3 Hz oder 50 Hz im Vergleich. *Elektrische Bahnen* 1996;94:10-3
- Breslow NE, Day NE. Statistical Methods in Cancer Research: The analysis of case-control studies. IARC Scientific Publications No.32, 1980
- Brix J, Matthes R, Scheel O, Wettemann H. Erfassung der niederfrequenten magnetischen Exposition der Bürger in Bayern. Materialien 134:Bayerisches Staatministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen, 1999
- Brookmeyer R, Liang KY, Linet M. Matched case-control designs and overmatched analyses. *Am J Epidemiol* 1986;124:693-701
- Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997;336:186-95
- Buckley JD, Buckley CM, Breslow NE, et al. Concordance for childhood cancer in twins. *Med Pediatr Oncol* 1996;26:223-9
- Buckley JD, Buckley CM, Ruccione K, Epidemiological characteristics of childhood acute lymphocytic leukemia. Analysis by immunophenotype. The Children's Cancer Group. *Leukemia* 1994;8:856-64
- Campion EW. Power lines, cancer, and fear (Editorial). *N Engl J Med* 1997;337:44-6
- Coghill RW, Stewart J, Philips A. Extra-low-frequency electric and magnetic fields in the bedplace of children diagnosed with leukemia: a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1996;5:153-8
- Coleman MP, Bell CMJ, Taylor HL, et al. Leukemia and residence near electricity transmission equipment: a case-control study. *Br J Cancer* 1989;60:793-8
- Dockerty JD, Elwood JM, Skegg DCG, Herbison GP. Electromagnetic field exposures and childhood cancers in New Zealand. *Cancer Causes Control* 1998;9:299-300
- Dockerty JD, Elwood JM, Skegg DCG, Herbison GP. Electromagnetic field exposures and childhood leukaemia in New Zealand (letter). *Lancet* 1999;354:1967
- Felix CA. Evidence of early start for common acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1999;354:1486-7
- Feychting M, Ahlbom A. Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high-voltage power lines. *Am J Epidemiol* 1993;138:467-81
- Friedman DR, Hatch EE, Tarone R, et al. Childhood exposure to magnetic fields: residential area measurements compared to personal dosimetry. *Epidemiology* 1996;7:151-5
- Funkhouser E, Macaluso M, Wang X. Alternative strategies for selecting population controls: comparison of random digit dialing and targeted telephone calls. *Ann Epidemiol* 2000;10:59-67
- Fulton JP, Cobb S, Preble L, et al. Electrical wiring configurations and childhood leukemia in Rhode Island. *Am J Epidemiol* 1980;111:292-6
- Greaves M. Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukaemia. *Eur J Cancer* 1999;9:715-33
- Green LM, Miller AB, Agnew DA, et al. Childhood leukemia and personal monitoring of residential exposure to electric and magnetic fields in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* 1999a;10:233-43
- Green LM, Miller AB, Villeneuve PJ, et al. A case-control study of childhood leukemia in southern Ontario, Canada, and exposure to magnetic fields in residences. *Int J Cancer* 1999b;82:161-70

- Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, et al. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. *Epidemiology* 2000;11:624-34
- Grigat JP, Störmer B, Brinkmann K. Niederfrequenz-Exposition und Leukämie: Systematische Bestandsaufnahme über die Höhe der Exposition durch niederfrequente Magnetfelder und die Anzahl der betroffenen Personen im täglichen Bereich; stationäre Messungen in Wohnungen (Abschlußbericht der Meßphase der EMF II-Studie). Abschlußbericht StSch 4143 an das Bundesamt für Strahlenschutz, Braunschweig, 2000
- Gurney JG, Davis S, Schwartz SM, et al. Childhood cancer occurrence in relation to power line configurations: a study of potential selection bias in case-control studies. *Epidemiology* 1994;6:31-5
- Hatch EE, Kleinerman RA, Linet MS, et al. Do confounding or selection factors of residential wiring codes and magnetic fields distort findings of EMF studies? *Epidemiology* 2000;11:189-98
- IARC (International Agency for Research on Cancer): Parkin DM, Kramarova E, Draper GJ, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J, Qureshi S, Stiller CA. International Incidence of Childhood Cancer, Vol II. IARC Scientific Publications No.144, Lyon, 1998
- ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection). Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Phys* 1998;74:494-504
- Kaatsch P, Haaf G, Michaelis J. Childhood malignancies in Germany- methods and results of a nationwide registry. *Eur J Cancer* 1995;31A:993-9
- Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, et al. German case control study on childhood leukemia – basic considerations, methodology and summary of the results. *Klin Pädiatr* 1998;210:185-91
- Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. An extended study on childhood malignancies in the vicinity of German nuclear power plants. *Cancer Causes Control* 1998;9:529-33
- Kaatsch P, Kaletsch U, Spix C, Michaelis J. Jahresbericht 1998 des Deutschen Kinderkrebsregisters. Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 1999 [http://info.imsd.uni-mainz.de/K_Krebsregister]
- Kaletsch U, Kaatsch P, Michaelis J. Jahresbericht 1995 des Deutschen Kinderkrebsregisters. Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 1996
- Kaletsch U, Meinert R, Miesner A, et al. Epidemiologische Studien zum Auftreten von Leukämieerkrankungen in Deutschland. Schriftenreihe Reaktorsicherheit und Strahlenschutz, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit: BMU-1997-489, 1997
- Kaletsch U, Haaf HG, Kaatsch P, Krummenauer F, Meinert R, Miesner A, Michaelis J. Fallkontrollstudie zu den Ursachen von Leukämie bei Kindern in Niedersachsen. Technischer Bericht, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz, 1995
- Lin RS. Risk of childhood leukemia in areas passed by high power lines. *Rev Env Health* 1994;10:97-103
- Linet MS, Hatch EE, Kleinerman RA, et al. Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 1997;337:1-7
- Little J. Epidemiology of Childhood Cancer. IARC Scientific Publications No149. Lyon, France, 1999
- London SJ, Thomas DC, Bowman JD, et al. Exposure to residential electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia. *Am J Epidemiol* 1991;134:923-37
- Ludwig HD, Harbott J, Bartram CR, et al. Incidence and prognostic significance of immunophenotype subgroups in childhood acute lymphoblastic leukemia: experience of the BFM study. In: Ludwig WD, Thiel E. Recent advances in cell biology of acute leukemia. Recent results in cancer research Nr. 131, Springer, 1993
- Maestroni GJM, Conti A, Pierpaoli W. Role of the pineal gland in immunity: circadian synthesis and release of melatonin modulates the antibody response and antagonizes the immunosuppressive effect of corticosterone. *J Neuroimmunol* 1986;13:19-30
- McBride ML, Gallagher RP, Theriault G, et al. Power-frequency electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia in Canada. *Am J Epidemiol* 1999;149:831-42
- Meinert R, Kaletsch U, Kaatsch P, et al. Associations between childhood cancer and ionizing radiation. Results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:793-9
- Meinert R, Michaelis J. Meta-analyses of studies on the association between electromagnetic fields and childhood cancer. *Radiat Environ Biophys* 1996;35:11-8

- Meinert R, Schüz J, Kaletsch U, et al. Leukemia and non-Hodgkin lymphoma in childhood and exposure to pesticides – results of a register-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2000;151:639-46
- Michaelis J, Schüz J, Meinert R, et al. Childhood leukemia and electromagnetic fields: results of a population-based case control study in Germany. *Cancer Causes Control* 1997;8:167-74
- Michaelis J, Schüz J, Meinert R, et al. Combined risk estimates for two German population-based case-control studies on residential magnetic fields and childhood acute leukemia. *Epidemiology* 1998;9:92-4
- Myers A, Clayden AD, Cartwright RA, et al. Childhood cancer and overhead powerlines: a case-control study. *Br J Cancer* 1990;62:1008-14
- Neuhäuser M, Becher H. Improved odds ratio estimation by post hoc stratification of case-control data. *Stat Med* 1997;16:993-1004
- NIEHS: Portier CJ, Wolfe MS (eds.). National Institute of Environmental Health Sciences Working Group Report. Assessment of health effects from exposure to power-line frequency electric and magnetic fields. NIH publication no. 98-3981, Research Triangle Park:NIEHS, 1998
- NRC (National Research Council). Possible health effects of exposure to residential electric and magnetic fields. National Research Council, Washington:National Academy Press, 1996
- Olsen JH, Nielsen A, Schulgen G. Residence near high voltage and risk of cancer in children. *BMJ* 1993;307:891-5
- Pearson RL, Wachtel H, Ebi KL. Distance-weighted traffic density in proximity to a home is a risk factor for leukemia and other childhood cancers. *J Air Waste Manage Assoc* 2000;50:175-80
- Petridou E, Kassimos D, Kalmanti M, et al. Age of exposure to infections and risk of childhood leukemia. *BMJ* 1993;307:774
- Petridou E, Trichopoulos D, Kravaritis A, et al. Electrical power lines and childhood leukemia: a study from Greece. *Int J Cancer* 1997;73:345-8
- Pui C. Childhood leukemias. *N Engl J Med* 1995;332:1618-30
- Reiter RJ, Poeggeler B, Tan DX, et al. Antioxidant capacity of melatonin: a novel action not requiring a receptor. *Neuroendocrinol Lett* 1993;15:103-16
- Reiter RJ, Tan DX, Poeggeler B, et al. Melatonin, free radicals and cancer initiation. In: Maestroni GJM, Conti A, Reiter RJ. Advances in pineal research. John Libbey&Company Ltd, 1994
- Reiter RJ. Antioxidant actions of melatonin. *Adv Pharmacol* 1997;38:103-17
- Reiter RJ. Reported biological consequences related to the suppression of melatonin by electric and magnetic field exposure. *Integr Physiol Behav Sci* 1995;30:314-30
- Robison LL, Nesbit ME, Sather HN, et al. Down syndrome and acute leukemia in children: a 10-year retrospective survey from Childrens Cancer Study Group. *J Pediatr* 1984;105:235-42
- Savitz DA, Wachtel H, Barnes FA, et al. Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields. *Am J Epidemiol* 1988;128:21-38
- Savitz, DA, Feingold, L. Association of childhood cancer with residential traffic density. *Scand J Work Environ Health* 1989;15:360-3
- Schulgen G, Lausen B, Olsen JH, Schumacher M. Outcome-oriented Cutpoints in Analysis of Quantitative Exposures. *Am J Epidemiol* 1994;140:172-84
- Schüz J, Grigat JP, Störmer B, et al. Extremely-low-frequency magnetic fields in residences in Germany: distribution of measurements, comparison of two methods for assessing exposure, and predictors for the occurrence of magnetic fields above background level. *Radiat Environ Biophys* 2000b;39:233-40
- Schüz J, Kaatsch P, Kaletsch U, et al. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol* 1999b;28:631-9
- Schüz J, Kaletsch U, Meinert R, et al. Association of childhood leukaemia with factors related to the immune system. *Br J Cancer* 1999a;80:585-90
- Schüz J, Kaletsch U, Meinert R, et al. Risk of childhood leukemia and parental self-reported occupational exposure to chemicals, dusts, and fumes: results from pooled analyses of German population-based case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000a;9:835-838.

Schüz J. Elektromagnetische Felder und Krebserkrankungen im Kindesalter: Ergebnisse einer Fallkontrollstudie in Niedersachsen. Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades der physiologischen Wissenschaft am Fachbereich Medizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 1997

Shen JJ, Williams BJ, Zipursky A, et al. Cytogenetic and molecular studies of Down syndrome individuals with leukemia. *Am J Hum Genet* 1995;56:915-25

Stamm A, Zemann E. Möglichkeiten zur Erfassung niederfrequenter magnetischer Felder in epidemiologischen Studien. In: Brinkmann K, Kärner HC, Schaefer H. Elektromagnetische Verträglichkeit biologischer Systeme in schwachen 50-Hz-Feldern. Elektromagnetische Verträglichkeit biologischer Systeme Band 4, vde-Verlag, 1995

Stamm A. Untersuchungen zur Magnetfeldexposition der Bevölkerung im Niederfrequenzbereich. Elektromagnetische Verträglichkeit biologischer Systeme Band 3, vde-Verlag, 1993

Stevens RG. Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol* 1987;125:556-61

Swanson J, Kaune WT. Comparison of residential power-frequency magnetic fields away from appliances in different countries. *Bioelectromagnetics* 1999;20:244-54

Tan DX, Chen LD, Poeggeler LC, et al. Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocr J* 1993;1:57-60

Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, et al. Identification of highly elevated levels of melatonin in bone marrow: its origin and significance. *Biochim Biophys Acta* 1999;1472:206-14

Tarone RE, Kaune WT, Linet MS. Residential wire codes: reproducibility and relation with measured magnetic fields. *Occup Environ Med* 1998;55:333-9

Tomenius L. 50-Hz Electromagnetic environment and the incidence of childhood tumors in Stockholm county. *Bioelectromagnetics* 1986;7:191-207

Tynes T, Haldorsen T. Electromagnetic fields and cancer in children residing near Norwegian high-voltage power lines. *Am J Epidemiol* 1997;145:219-26

UK Childhood Cancer Study Investigators. Exposure to power-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer. *Lancet* 1999;354:1925-31

Verkasalo PK, Pukkala E, Hongisto MY, et al. Risk of cancer in Finnish children living close to power lines. *BMJ* 1993;307:895-9

Washburn EP, Orza MJ, Berlin JA, et al. Residential proximity to electricity transmission and distribution equipment and risk of childhood leukemia, childhood lymphoma, and childhood nervous system tumors: systematic review, evaluation, and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 1994;5:299-309

Wertheimer N, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1979;109:273-84

Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M, et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet* 1999;354:1499-503

Die EMF II-Studie wird englischsprachig publiziert in:

Schüz J, Grigat JP, Störmer B, Rippin G, Brinkmann K, Michaelis J. Extremely-low-frequency magnetic fields in residences in Germany: distribution of measurements, comparison of two methods for assessing exposure, and predictors for the occurrence of magnetic fields above background level. *Radiat Environ Biophys* 2000;39:233-40

Schüz J, Grigat JP, Brinkmann K, Michaelis J. Residential magnetic fields as a risk factor for childhood acute leukaemia: results from a German population-based case-control study. *Int J Cancer* 2001;91:728-35

Schüz J, Grigat JP, Brinkmann K, Michaelis J. Childhood acute leukaemia and residential 16.7 Hz magnetic fields in Germany. *Br J Cancer* 2001 (in press)

